UNIVERSITÉ R. DESCARTES (PARIS V)
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N° 1192

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine MICHON, épouse DUPONT
Née le 17 Septembre 1947, à BOULOGNE (92)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE WHIPPLE
ETUDE de la FONCTION PHAGOCYTAIRE des LEUCOCYTES et NUMERATION de la POPULATION LYMPHOCYTAIRE
REVUE de la LITTERATURE

Président : M. le Professeur Pierre GODEAU

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0023

UNIVERSITÉ R. DESCARTES (PARIS V)
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine MICHON, épouse DUPONT

Née le 17 Septembre 1947, à BOULOGNE (92)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE WHIPPLE ETUDE de la FONCTION PHAGOCYTAIRE des LEUCOCYTES et NUMERATION de la POPULATION LYMPHOCYTAIRE REVUE de la LITTERATURE

Président : M. le Professeur Pierre GODEAU

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI

A MES ENFANTS

Ils m'apportent un bonheur quotidien

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A MA BELLE FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, LOUIS MICHON
Chirurgien des Hôpitaux
Ancien Président de l'Académie de Chirurgie

Il a consacré sa vie au service de son prochain avec une bonté sans limite.
L'affection qu'il portait à chacun était celle d'un ami attentif.

Il restera pour nous un exemple admirable.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE GODEAU

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Son esprit incisif et ses grandes connaissances font notre admiration.

Nous le remercions pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HERREMAN
MEDECIN ASSISTANT DES HOPITAUX

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous confier ce travail.
Nous avons pu apprécier la précision et la rigueur de son enseignement.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude pour la gentillesse avec laquelle il nous a toujours reçu.

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE NEVERS

Monsieur le Docteur AUPERIN
Monsieur le Docteur BOUVATTIER
Monsieur le Docteur FANJOUX
Madame le Docteur SOULIER
Monsieur le Docteur TALLET
Monsieur le Docteur THOMASSIN
Monsieur le Docteur TOULOUSE

En témoignage de notre reconnaissance pour la qualité de leur enseignement et pour la constante bienveillance dont ils ont fait preuve à notre égard.

A MES CAMARADES D'INTERNAT DU CENTRE HOSPITALIER DE NEVERS

A CEUX QUI M'ONT AIDEE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL :

- Groupe de Recherche de Pathologie Pédiatrique :
  Pr C. NEZELOF.

- Laboratoire d'Immunologie Clinique
  Pr J.F. BACH - Madame C. FOURNIER - Dr P. LESAVRE

- Madame le Docteur C. MARCHE
  Service d'Anatomie Pathologique - Hôpital BICHAT

INTRODUCTION

A propos d'une observation personnelle de Maladie de WHIPPLE (M.W.), nous avons essayé de rechercher les autres observations publiées ainsi que les travaux faits sur cette maladie afin de :

- Préciser sa description clinique et son évolution.
- Essayer d'en entrevoir les mécanismes pathogéniques en nous appuyant sur les données de la biologie, de la bactériologie et surtout de l'anatomo-pathologie et de la microscopie électronique.
- Rappeler une attitude thérapeutique qui en restant très simple transforme le pronostic de cette affection.

Cette maladie, longtemps connue comme une diarrhée mortelle a vu sa conception se transformer au fur et à mesure des observations anatomo-cliniques. De maladie purement intestinale, elle est devenue maladie généralisée pouvant toucher tous les tissus. L'unité lésionnelle est constituée par une infiltration diffuse du mésenchyme par les cellules spumeuses de WHIPPLE. Ces éléments spécifiques contiennent des granulations PAS+, dont la forme a valu à ces éléments le sigle SPC (Sickle like Particule Cells).

Spectaculairement "guérie" par les antibiotiques, la M.W. n'a pas fini d'intriguer les cliniciens et les chercheurs. En effet, le mécanisme originel de son éclosion reste encore inconnu. Néanmoins de nombreuses hypothèses pathogéniques ont été formulées, et ce sont deux d'entre elles qui nous ont suggéré d'étudier la fonction phagocytaire des leucocytes et de faire une numération de la population lymphocytaire chez notre malade.

HISTORIQUE

Décrite pour la première fois par WHIPPLE (141) en 1907, la maladie qui porte son nom a longtemps été considérée comme exceptionnelle. Cette observation magistrale a été précédée en 1895 d'une observation similaire rapportée par ALLCHIN et HEBB (2) qui constituerait d'après MORGAN (95) le premier cas de M.W. décrit dans la littérature.

En 1923, 16 ans après WHIPPLE, BLUMGART (11) décrit trois cas mortels de malabsorption, et entre 1923 et 1949, seules 23 observations ont été rapportées pour lesquelles le diagnostic de M.W. peut-être discuté.

En 1949, BLACK-SCHAFFER (10) fait une découverte qui s'averrera fondamentale pour le diagnostic de la M.W. Il observe en effet que les cellules spécifiques contiennent un matériel granuleux intensément coloré par la méthode de SCHIFF à l'acide périodique (PAS). Universellement acceptée cette coloration n'était pas considérée comme indispensable à l'établissement du diagnostic de M.W., mais l'absence de PAS positivé le mettait fortement en doute.

C'est en 1950, date avant laquelle aucun diagnostic de M.W. n'avait été fait ante-mortem, qu'apparaissent les premières publications faisant état de plusieurs cas. HENDRIX (64) publie 4 observations, tandis que PLUMMER (102) réunit les 34 cas de la littérature. En 1951, 4 autres cas sont décrits par PETERSEN et KAMPMEIER (101), et l'année suivante, RUSSO (114) dans une nouvelle revue de la littérature chiffre à 39 le nombre de cas authentiques de M.W.

Depuis 1952 le nombre de M.W. rapporté dans la littérature a rapidement augmenté et ceci grâce à une meilleure connaissance de la maladie, mais également à l'apparition de nouveaux moyens d'étude. Il peut actuellement être évalué à 200, bien que de nombreuses publications se recoupent.

ROYER (111) en 1955 et SHINER (123) en 1956 vont révolutionner l'exploration du tube digestif en introduisant la pratique courante des biopsies de l'intestin grêle par voie orale, et du même coup d'établir par un simple geste le diagnostic de M.W. Le premier cas diagnostiqué par cette méthode a été rapporté par BOLT (13) en 1958.

Le troisième apport fondamental, pour la connaissance de la M.W., a été celui de la microscopie électronique. Dès 1960 HAUBRICH (62) et COHEN (32) décrivent des structures denses au sein des macrophages, mais ils ne font aucune conclusion. Puis les observations se multiplient et la nature

bactérienne de ces structures est unanimement reconnue (31-82-144).

Simultanément à ces observations la généralisation de l'emploi des antibiotiques dans la M.W. transforme son pronostic.

C'est donc à un stade avancé de sa connaissance, en 1960, que la première observation française de M.W. a été publiée par GEFFROY (54).

OBSERVATION

L'observation que nous rapportons est celle d'un homme âgé d'une cinquantaine d'années, atteint d'une M.W. dont les caractères et l'évolution sont typiques. A la phase prodromique qui dure de 1956 à 1967, succède des épisodes de diarrhée, entre 1967 et 1971, où le diagnostic ne peut malheureusement être posé, une première biopsie de grêle n'étant pas concluante.
Ce n'est qu'à la phase d'état, le malade étant dans un état critique, en Octobre 1971, qu'une deuxième biopsie permet d'affirmer le diagnostic et d'entreprendre un traitement antibiotique qui amènera une amélioration spectaculaire. Cette guérison apparente va durer 17 mois et, en Février 1973, surviendra une rechute rapidement jugulée par le seul changement d'antibiotique. Depuis cette rechute le malade paraît à nouveau guéri et est actuellement au mieux de sa forme.
L'intérêt de cette observation réside dans l'extrême richesse des symptômes, comme nous allons le voir, et dans l'étude de quatre biopsies de grêle, la dernière datant d'Octobre 1974.

Monsieur Pierre GOU.... est né en France le 19 Mai 1921.
C'est un enfant unique et on ne retrouve dans sa famille aucun passé pathologique notable. Sur le plan personnel on relève des angines fréquentes, mais ni rhumatisme articulaire aigu, ni glomérulonéphrite.

A l'âge de 11 ans il est atteint des oreillons avec orchites qui, d'après lui, seraient responsables de sa stérélité. Aucun passé chirurgical n'est à retenir. Monsieur GOU.... est gardien de la paix, marié sans enfant. Il boit peu d'alcool et fume environ 15 cigarettes par jour.

En 1956 il fait un séjour de six mois en Algérie et c'est à cette date que, d'après l'interrogatoire, remontent les premiers troubles. Il s'agit d'une douleur de type rhumatismal, atteignant le pied gauche avec tous les caractères de l'inflammation. Cette douleur est à recrudescence nocturne et oblige le malade à aller travailler en pantouffles; son siège se situe plus au niveau du coup de pied et de la première métatarso-phalangienne qu'au niveau de la cheville. Cet accès va durer quelques jours et cède spontanément. Pendant cet épisode douloureux le malade aurait perdu 5 Kgs, repris aussitôt l'accès calmé. Durant ce séjour nord-africain, on ne retrouve aucune trace d'infection intestinale bactérienne ni parasitaire ayant pu entrainer des signes digestifs.

De 1956 à 1964 seuls sont rapportés de nombreux épisodes de rhumatisme dit inflammatoire, ne touchant qu'un article à la fois, mais prédominant aux grosses articulations.

En 1964, un examen systématique de médecine du travail découvre les signes séquellaires d'une pleurésie de la base gauche, passée inaperçue et n'ayant donc occasionné aucun traitement. Monsieur GOU.... habitué à avoir des douleurs rhumatismales avait rapporté ses douleurs basithoraciques gauches à des algies intercostales. Aucun autre signe fonctionnel ni général ne semble avoir accompagné cette pleurésie.

En 1965, un matin sans prodromes ni altération de l'état général, sans recrudescence des signes articulaires, le malade est pris de douleurs abdominales accompagnées de vomissements. Mis en observation pendant 10 jours dans une clinique chirurgicale, Monsieur GOU.... sort sans traitement avec le diagnostic de sigmoïdite aigue. Il perd 10 Kgs. Notons ici que si cet épisode peut déjà être rapporté aux manifestations digestives de la M.W., c'est le seul qui sera douloureux.

En Novembre 1966, alors que le patient avait repris son poids antérieur et était en bon état général, une douleur de la base thoracique droite fait découvrir une pleurésie droite pour laquelle il n'est pas hospitalisé. Il est pris en charge par un confrère phtisiologue qui fait pratiquer des recherches bactériologiques qui restent négatives. Néanmoins l'anamnèse suffit à faire entreprendre un traitement anti-tuberculeux par la streptomycine et l'I.N.H. Celui-ci ne sera suivi que pendant une dizaine de jours, car très rapidement, le malade se met à vomir et une diarrhée liquide s'installe. Un purpura pétéchial des membres inférieurs très fugace sera cependant noté à cette époque.

En Février 1967, la diarrhée persiste, l'amaigrissement est très important, le malade a déjà perdu 17 Kgs. Pendant cette période les poussées rhumatismales existent, mais sont moins fréquentes. Les traitements prescrits pour essayer de juguler cette diarrhée sont à base de désinfectants intestinaux, de pansements digestifs et d'anti-mycosiques. Le sujet reçoit même des extraits pancréatiques mais la diarrhée ne cède pas et c'est pourquoi :

En Avril 1967, le malade est hospitalisé une première fois au Centre

Hospitalier de Nevers. Les explorations tant cliniques que biologiques et radiologiques ne permettent pas de poser un diagnostic précis et le malade est alors adressé à Paris en Mai 1967.

A cette époque, il existe outre les signes articulaires et digestifs :

- Un purpura pétéchial des membres inférieurs
- quelques ganglions inguinaux qui semblent banaux
- une atteinte oculaire (hémorragie du vitré de l'oeil droit)
- une impuissance sexuelle sans perte de la libido (dont le malade ne parlera pas)
- un syndrome biologique de malabsorption.

Les résultats des principales explorations sont les suivants :

- Rectoscopie normale
- aspect radiologique de grêle fonctionnel
- cultures du liquide jéjunal négatives
- examen chimique des selles : 6 g d'azote total et 27 g de lipides par 24 heures
- un examen type GOIFFON montre une insuffisance pancréatique par la présence de nombreuses fibres musculaires
- une absence d'activité protéolytique dans les selles
- au tubage duodénal, un déficit enzymatique certain en lipase et en trypsine
- une diminution des IgM et des IgG
- une hyperglycémie plate au glucose et au lactose
- enfin une biopsie jéjunale "qui ne montre pas d'atrophie villositaires. Il faut reconnaître qu'un seul fragment était interprétable, malheureusement prélevé au niveau d'une zône de métaplasie pseudo-pylorique; mais malgré celà, l'aspect histologique était relativement normal, sans infiltration cellulaire, sans dilatation lymphatique."

Sur ce faisceau d'arguments, le diagnostic d'insuffisance pancréatique très probable est retenu. Monsieur GOU.... rentre chez lui avant la sédation de sa diarrhée, et un traitement par extraits pancréatiques est entrepris à domicile. Mal supporté, entrainant en particulier beaucoup de vomissements, ce traitement n'est pas poursuivi et seulement remplacé par un régime sans gluten.

En Juin 1967, sans qu'il soit possible de le rapporter à une quelconque thérapeutique la diarrhée cesse brutalement. Il faut noter à cette époque un phénomène curieux : sans cause apparente, une mue unguéale généralisée,

Hospitalisation Nevers	Septembre 1971	Début Octobre 1971
G.R.	3 100 000	2 410 000
Hb	10,0	7,00 g %
G.B.	10 400	7 000
V.S.	22/48	18/49
Plaquettes	190 000	
Prot. T	47,5 g/l	62 g/l
Alb	25 g/l	
Glob.	22,5 g/l	
α 1	7 %	
α 2	14 %	
β	16 %	
γ	10 %	
Iono Na	131,5 meq	135 meq
K	2,8 meq	4,6 meq
CI	99 meq	88 meq
RA	21,5 meq	35,5 meq
Calcémie	73 mg	74 mg
Calciurie		
Urée	0,40	
Glycémie	1,17	

sans aucun autre trouble des phanères. "Je voyais les ongles neufs pousser sous les vieux." Ceux-ci ne présentaient d'ailleurs pas de caractères pathologiques, ils n'étaient ni cassants, ni striés, ni opacifiés.

De Juin 1967 à Octobre 1970, le malade n'accuse plus aucun signe clinique à l'exception de quelques rares poussées rhumatismales, le poids redevient normal et Monsieur GOU.... reprend son travail début 1968.

En Octobre 1970, sans reprise de la diarrhée, on assiste à une nouvelle poussée de purpura pétéchial des membres inférieurs, accompagnée d'asthénie, d'amaigrissement (6 Kgs) et d'un petit fébricule. A ce moment là le diagnostic de purpura rhumatoïde est envisagé, mais non retenu en l'absence d'atteinte rénale biologiquement décelable. Le réflexogramme achiléen est normal. La thérapeutique appliquée, essentiellement à visée antipurpurique comprend le repos et de la delta cortisone à la dose de 30 puis 10 mg par jour. Cette dose sera maintenue jusqu'en Juillet 1971; la poussée purpurique s'estompera en quelques semaines.

En Mai 1971, au décours d'un épisode grippal traité par la pénécilline, reprise de la diarrhée d'abord modérée, puis plus importante, rapidement accompagnée d'une nouvelle poussée purpurique et de douleurs articulaires. L'amaigrissement est de 5 à 6 Kgs en un mois, il n'y a pas de fièvre.

En Juillet 1971, nouvelle hospitalisation au centre hospitalier de Nevers où l'examen est normal en dehors de l'altération de l'état général, du purpura des membres inférieures et de la persistance de la diarrhée. La delta cortisone, qui avait été interrompue 15 jours auparavant, est reprise à la dose de 10 mg par jour. Quant à la diarrhée, elle cède spontanément sans traitement spécifique. Par la suite un nouvel essai thérapeutique par les extraits pancréatiques a été entrepris et semble avoir été suivi d'une amélioration clinique, mais le caractère capricieux de la diarrhée ne permet pas une telle affirmation. Quant au purpura il n'a pas été amélioré.

Le 3 Septembre 1971, Monsieur GOU.... fait une poussée glaucomateuse de l'oeil droit qui entraine une sanction chirurgicale. A la fin du mois, la diarrhée étant réapparue, le malade est une nouvelle fois hospitalisé à Nevers. A ce stade, purpura, diarrhée et arthralgies sont maxima, le poids est descendu à 47 Kgs. L'examen clinique du malade révèle l'apparition

Hospitalisation Paris	12 Octobre 1971	22 au 29 Octobre 1971				Avril 1972	
GR/mm^3	3 840 000					5 000 000	
Hb	11,2 g %					15,1 g %	
GB/mm^3	9 400 (Lympho 15%)					10 100 (Lympho 21%)	
VS	22/50					5/10	
Plaquettes	200 000						
Prot. T	49 g/l				57 g/l	65 g/l	
Alb.	40,5 %					58 %	
Glob.							
α 1	6,5 %					3 %	
α 2	15,5 %					13 %	
β	22 %					13 %	
γ	15,5 %					13 %	
		23/10	24/10	27/10	29/10		
Iono Na	137 meq/l	136	139	137	136	142	137
K	3,4 meq/l	2,5	2	4,6	6,2	4,7	4,6
CI	103 meq/l	101	114	105	106	105	107
RA		24,5		17	20	25	24,5
Calcémie	83 mg/l			92mg/l		95 mg/l	
Calciurie	7mg/24h						
Urée	0,30	0,50	0,50	0,90	0,45	0,35	
Glycémie	0,75	0,85	0,85	0,85	0,80	1,10	
Lipides	3,8 g/l					5,3 g/l	

Propiocine

d'une adénopathie axillaire droite. Le diagnostic de maladie de WHIPPLE est alors envisagé et le ganglion biopsé à la recherche de matériel PAS+. Malheureusement l'histologie n'est pas spécifique et ne révèle aucun matériel PAS+. Elle permet malgré tout d'éliminer une affection maligne et d'évoquer une réaction immunitaire.

L'état du malade devenant critique, il est alors adressé à Paris pour que soient pratiquées une nouvelle fois biopsie du grêle et explorations pancréatiques. L'examen clinique reste très pauvre. Il existe évidemment une altération considérable de l'état général et une cachexie; les séquelles pleurales sont perçues cliniquement mais il n'y a aucun signe cardio-vasculaire, en particulier le purpura a disparu et tous les pouls sont perçus. Quelques adénopathies sont apparues, epitrochléennes droites et inguinales bilatérales plus volumineuses. L'examen ostéo-articulaire n'objective aucun signe anormal, pas plus que l'examen neurologique.
De nombreux diagnostics sont alors évoqués, rhumatologique, hématologique et digestif, mais la M.W. est retenue au premier chef. Une biopsie jéjunale et un nouvel examen des coupes histologiques de 1967 permettent de poser le diagnostic formel de M.W. le 27 Octobre 1971. Entre temps le purpura était réapparu et la diarrhée s'était accentuée. Le malade est immédiatement mis au traitement antibiotique (2 grammes d'Erythromycine par jour) et l'amélioration est spectaculaire, quatre jours après le malade n'a eu que deux selles moulées.
Les examens pratiqués pendant son séjour et avant la mise en route du traitement antibiotique ont permis les conclusions suivantes :

- syndrome biologique de malabsorption avec ionogramme très perturbé, albuminémie effondrée, hypoglycémie, hypocalcémie et anémie légère
- stéatorrhée et maldigestion pancréatique
- insuffisance pancréatique avec en particulier une scintigraphie qui montre une amputation de la tête du pancréas; la scintigraphie hépatique est normale
- syndrome infectieux avec une leucocytose à polynucléaires et vitesse de sédimentation accélérée
- myelogramme normal
- bilan de coagulation normal
- sérologie rhumatismale négative
- BW négatif
- prédominance de la flore gram + à la coproculture

- tests hépatiques normaux à part un cholestérol et des lipides bas
- absence de cellules LE
- résultat contradictoire du transit de l'albumine marquée avec la notion d'une entéropathie exsudative

Dès lors l'amélioration est très rapide et Monsieur GOU.... reprend 24 Kgs en 6 mois, mène une vie normale et reprend son travail. Sur le plan fonctionnel aucun trouble ne réapparait, ni purpura, ni diarrhée, ni arthralgie. Une seule contrainte prendre 1,5 gramme d'erythromycine par jour.

En Avril 1972, il fait un séjour de contrôle à Paris où il subira une troisième biopsie de grêle. L'examen clinique retrouve les séquelles pleurales, note la persistance des ganglions inguinaux et pour la première fois un petit souffle systolique de l'apex. Il n'y a aucun signe vasculaire ni neurologique. Un bilan biologique complet se révèle normal. Des épreuves fonctionnelles respiratoires concluent : nette augmentation du volume résiduel, capacité vitale et totale sont normales. Il existe un freinage bronchique net. Quant à la biopsie de grêle elle montre les caractères typiques d'une M.W. traitée.

Monsieur GOU.... est régulièrement suivi et évoque alors plusieurs problèmes qui lui paraissaient secondaires pendant les grandes poussées de décompensation de sa maladie :

- Le problème de son impuissance sexuelle qui semble remonter à une date voisine des premières poussées diarrhéiques, en 1967. Les pouls fémoraux sont bien perçus et il n'existe pas d'insuffisance circulatoire des membres inférieurs, tout au plus on a pu noter, en Juillet 1971, une prostate un peu grosse avec une pollakiurie nocturne modérée. La libido est conservée en période de bon état général. Plusieurs traitements hormonaux ont été essayés qui jusqu'ici n'ont donné aucun résultat satisfaisant.
- L'évocation d'une très probable insuffisance circulatoire cérébrale d'apparition peut-être trop précoce pour qu'elle soit imputable au seul vieillissement. Les premiers signes remonteraient également à 1967 après la grande poussée diarrhéique et se seraient manifestés essentiellement par un syndrome vertigineux. Le patient explique qu'il avait du mal à garder la ligne droite. La deuxième manifestation se situerait pendant son séjour au Centre Hospitalier de Nevers de Décembre 1971. Le malade aurait eu un malaise dans les toilettes,

l'imputant à son mauvais état général. Sa femme note qu'il aurait eu la bouche déviée par la suite mais de manière très transitoire. A son retour de Paris même syndrome vertigineux qu'en 1967. Depuis le début 1972 Monsieur GOU.... se plaint d'une gène du membre supérieur gauche, d'une difficulté épisodique à trouver ses mots et de la survenue de vertiges lors de mouvements latéraux de la tête. L'examen neurologique est normal mais il existe actuellement une petite amyotrophie du moignon de l'épaule gauche.

C'est grâce à cette surveillance clinique régulière qu'en Septembre 1972 on peut noter la réapparition de brèves arthralgies et qu'à la fin de Février 1973, à la suite d'un épisode grippal, on remarquera, accompagnant les arthralgies une perte de poids de 2 Kgs et un purpura fugace. Il existe alors un ganglion épitrochléen bilatéral, des ganglions inguinaux et un foie un peu augmenté de volume. Le bilan biologique montre une petite accélération de la vitesse de sédimentation, une leucocytose avec une polynucléose. Les doses d'érythromycine sont alors augmentées et en Mars 1973 la diarrhée réapparait. Les lipides et le cholestérol se sont affaissés, il existe toujours une leucocytose avec une polynucléose, les protides s'effondrent et le malade continue à maigrir. Cet épisode est considéré comme une rechute. La tétracycline remplace l'erythromycine et 24 heures après la diarrhée cède, tous les signes fonctionnels et physiques s'amendent tandis que le syndrome biologique se normalise.

En Mars 1973, il n'y a plus d'arthralgie et il existe toujours un ganglion épitrochléen droit et un souffle apexien protosystolique très faible.

19 mois après cette rechute une biopsie de grêle de contrôle conclue : "L'aspect est conforme à ce qui est habituellement observé au cours de la M.W. traitée. Persistance d'une atrophie villositaire partielle, persistance d'histiocytes de surcharge, prédominant dans le chorion profond avec développement d'une fibrose."

Notre observation étant ainsi décrite, nous pouvons entreprendre son analyse en référence à la littérature. Après une étude des différents symptômes apparus pendant son évolution, nous proposerons dans les chapitres ultérieurs, une discussion plus détaillée des aspects biologique, bactériologique, histologique, étiopathogénique et thérapeutique de la M.W.

Nous réserverons un chapitre spécial à l'étude de la fonction phagocytaire des leucocytes et à la détermination de la population lymphocytaire chez notre malade.

CLINIQUE

LES ARTHRITES :

La fréquence des arthrites dans la M.W. est considérable puisqu'elle avoisine 70 % des cas. Il semble qu'elles soient plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, mais la différence entre les sexes n'est pas significative et provient probablement du fait que la M.W. est nettement plus fréquente chez l'homme que chez la femme.
Les phénomènes articulaires ont été observés aux âges extrêmes de 11 et 64 ans. La majorité des cas surviennent entre 30 et 50 ans, alors que l'âge moyen de début de la maladie est de 39 ans.

Les rapports chronologiques entre l'apparition des arthralgies et celle de la diarrhée sont le point le plus troublant de la maladie. La série de KELLY et WEISIGER (75) qui porte sur 95 cas de M.W. et constitue une étude exhaustive de ses manifestations articulaires permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

- les arthropathies précèdent la diarrhée dans 78 % des cas,
- le délai séparant l'apparition des deux ordres de symptômes est supérieur à 5 ans dans 45 % des cas. La précession des signes articulaires peut atteindre 25 ans.
- 10 % des malades n'ont jamais eu de diarrhée
- Les signes articulaires surviennent en même temps que la diarrhée dans 4 % des cas et lui succèdent dans 5 % des cas.

Ainsi donc, chez la très grande majorité des malades, les arthropathies constituent le signe inaugural de la maladie et demeurent isolées pendant de longues années. Le problème de diagnostic qu'elles posent alors est évidemment des plus difficiles.

Cliniquement, il s'agit de polyarthralgies migratrices et récidivantes, réalisant une polyarthrite inflammatoire subaiguë, ne laissant pas de séquelles anatomique ni fonctionnelle. Une ankylose incomplète (9), une évolution vers la suppuration (47), et récemment une hydarthrose modérée du genou droit (37) ont néanmoins été considérées comme des séquelles de celles-ci.

L'atteinte peut rester monoarticulaire, mais habituellement elle diffuse en l'espace de deux à trois jours, devient bilatérale et symétrique, touchant successivement et par ordre de fréquence décroissante, genou, cheville, petites articulations des doigts, hanches, poignets et coudes.

Il n'y a pas de signes radiologiques majeurs, mais il existe une fois sur cinq une altération radiologique des sacro-iliaques. On pourrait être surpris de l'étude de telles articulations, alors que les malades s'en plaignent rarement. Celà vient du fait que leur étude a pu être systématisée sur les clichés de transit du grêle pratiqués couramment dans cette maladie (108). Quand il existe une atteinte des extrêmités, il serait fréquent de constater une ostéoporose qui peut persister.

Les examens complémentaires ne sont pas modifiés, hormis la V.S. qui est accélérée et une polynucléose. Les réactions de Waaler-Rose et du Latex sont constamment négatives, mais par contre il existe une élévation importante des mucoproteïnes sériques, qui serait considérée comme un bon élément d'orientation diagnostique (24).

La ponction articulaire ramène un liquide riche en albumine, contenant de nombreuses cellules, en majorité mononuclées, mais dans lesquelles on ne retrouve pas de granulations PAS+ (74).

La biopsie de la synoviale n'a en général pas été pratiquée. Néanmoins, à propos d'un cas récent elle a pu être faite, et a montré une infiltration cellulaire inflammatoire associée à une prolifération fibroblastique importante, de nombreux polynucléaires à cytoplasme PAS+, ainsi que de nombreuses cellules de type histiocytaire contenant des granulations PAS+ dans leur cytoplasme (37).

Par ailleurs deux auteurs (26) ont constaté dans la synoviale d'un poignet, et au sein de lésions de synovite non spécifique "quelques granulations PAS+ dans quelques cellules" et un autre aurait constaté la présence d'histiocytes PAS+ dans la synoviale à l'occasion d'une étude nécropsique (115).

L'évolution d'un accès polyarthritique est brève, quelques heures ou quelques jours, rarement plus. Ces atteintesinflammatoires récidivent séparées par des intervalles parfois fort longs, sous l'influence de facteurs inconnus.

Les arthralgies dont a souffert notre malade rentrent donc dans le cadre de cette description générale. Elles ont été inaugurales, migratrices, récidivantes, touchant les grosses articulations, séro-négatives, s'accompagnant de signes inflammatoires et d'une accélération de la V.S. Par contre elles n'ont pas fait l'objet d'explorations rhumatologiques poussées.

Tout au plus, pourra-t-on remarquer qu'elles se sont souvent accompagnées d'une perte de poids, et qu'elles réapparaissent actuellement très discrétement alors que l'antibiothérapie prolongée a stabilisé l'évolution digestive de la maladie.

LES SIGNES PLEURO-PULMONAIRES :

Une toux sèche et chronique est signalée dans plus de la moitié des cas dans les prodrômes de la maladie. Il est d'ailleurs curieux de noter que dans de très nombreuses observations que nous avons lues, son association à une altération de l'état général, à un fébricule et à une perte de poids ont fait entreprendre un traitement antituberculeux. Par contre le support anatomique de cette toux est rarement retrouvé pendant l'évolution de la maladie, bien qu'une pleurésie cliniquement et radiologiquement décelable soit tout de même signalée dans plusieurs observations dont celle de notre malade. Le fait le plus important à signaler au sujet de ces atteintes pleurales nous parait être les constatations nécropsiques, régulièrement faites lorsque la maladie évoluait inéxorablement vers la mort. Une atteinte pleurale avec épanchement est notée dans 50 à 78 % des cas suivant les auteurs. La sérosité pleurale recueillie n'a pas permis de mettre en évidence des corpuscules PAS+. Ceux-ci n'ont pas été retrouvés non plus à partir des rares ponctions biopsies pleurales pratiquées in vivo.

On signalera encore à ce sujet une observation (97) qui fait état d'une atteinte pleuro-péricardique 4 ans avant les signes cliniques et biologiques de malabsorption. Enfin, KELLY (75) remarque dans son travail sur les arthrites de la M.W. que tous les malades atteints de signes pleuraux ont souffert d'arthrites. Faut-il voir là un fait du hasard, dû à la très grande fréquence des arthrites ou plutôt un fait clinique intéressant qui traduit une atteinte généralisée des séreuses. La deuxième hypothèse parait être la plus probable, d'autant que toutes les études nécropsiques signalent péricardites et péritonites séreuses infra-cliniques.

La pleurésie bilatérale de notre malade rentre donc typiquement dans le cadre de la M.W. Elle a pour particularité d'avoir été diagnostiquée et au premier plan au début de la maladie, faisant entreprendre un traitement antituberculeux. Nous voyons également qu'elle est survenue, comme celà a été constaté, chez un malade ayant souffert de signes articulaires.

LES SIGNES DIGESTIFS :

Les signes digestifs sont incontestablement les plus importants parce qu'ils constituent un tournant indiscutable de la maladie en lui donnant une note de particulière gravité, et que leur apparition dans l'évolution de la maladie fait envisager le diagnostic. Leur importance historique est peut-être encore plus grande, car c'est grâce à eux que les investigations ont abouti à la biopsie de grêle dont l'image anatomo-pathologique, maintenant bien connue, est pathognomonique de la maladie.

La diarrhée est le maître symptôme, mentionnée dans 90 % des observations. Elle est variable dans son abondance et son aspect. Au début, il y a 2 à 5 selles quotidiennes, puis elles deviennent progressivement plus fréquentes (8 à 15 par jour), souvent à prédominance nocturne. Macroscopiquement, elles peuvent évoquer une simple diarrhée aqueuse, mais habituellement, elles sont volumineuses, abondantes, épaisses, grisâtres, spumeuses, grasses et nauséabondes, rarement sanglantes, bien que plusieurs auteurs signalent un melaena occulte avec une grande fréquence.

La stéatorrhée, évidente ou non est pratiquement constante, encore que d'intensité variable. Cette diarrhée au long cours n'évolue pas d'un seul tenant, surtout au début. Des poussées sont possibles, entrecoupées de phases quelquefois longues où les selles redeviennent normales. Parfois même il y a de la constipation, mais elle précède habituellement la rechute diarrhéique.

Au fur et à mesure de l'évolution, ces rémissions disparaissent, et on peut assister à de véritables chasses liquidiennes paroxystiques, responsables de déséquilibres hydro-électrolytiques parfois sévères. Lorsque la diarrhée est devenue importante, il est rare que la survie spontanée atteigne 12 à 15 mois. Mais s'opposant aux formes diarrhéiques et stéatorrhéiques, on ne doit pas oublier la possibilité, très rare, de formes sèches de la M.W., dont plusieurs observations indiscutables sont retrouvées dans la littérature (21-22-25-29-60). Cette absence de diarrhée, qui ne répond nullement à l'absence de lésions histologiques caractéristiques du grêle (5) et qui ne minimise en rien la gravité du pronostic, rend par contre le diagnostic difficile car on n'y pense pas.

Lorsque cette diarrhée fait pratiquer un transit du grêle, celui-ci est presque toujours anormal. Il met en évidence une muqueuse irrégulière avec accentuation des plis, fragmentation de la baryte, hypomobilité jéjunale

et dilatation. Quelquefois il existe des images de refoulement et de compression extrinsèque dues à des masses ganglionnaires mésentériques. Mais il est généralement admis que la distinction entre M.W. et autres causes de grandes diarrhées est impossible sur les seuls critères radiologiques. Le lavement baryté est normal (108).

Complétant la diarrhée, les douleurs et la distension abdominales sont presqu'aussi fréquentes. Elles peuvent la précéder de plusieurs mois. Le siège des douleurs est variable souvent épigastrique.

L'amaigrissement est constant et peut atteindre progressivement la moitié du poids initial. Les malades deviennent cachectiques et le contraste avec le ballonnement abdominal et les oedèmes des membres inférieurs est frappant. L'asthénie physique et psychique progresse parallèlement.

La fièvre, malgré une participation bactérienne à la maladie, n'est pas constante. On la trouverait modérée dans 50 % des cas (116). Quelquefois il s'agit d'une fièvre élevée, soit qu'elle coïncide avec une grande poussée diarrhéique et l'apparition d'une ascite riche en polynucléaires, soit qu' associée à d'intenses douleurs, elle prélude à l'éclosion d'une masse ganglionnaire mésentérique palpable et brosse alors un tableau pseudo-chirugical (24).

En calquant notre malade sur cette description, nous ferons plusieurs remarques :

- les caractéristiques de la diarrhée sont en tout point retrouvées chez notre malade sauf les douleurs qui l'accompagnent. En effet, Monsieur GOU.... ne s'est plaint de douleurs abdominales qu'une seule fois, un an avant l'apparition de la diarrhée. Cette poussée douloureuse s'est accompagnée d'un amaigrissement important et a cédé spontanément en une dizaine de jours.
- notre malade complétera son syndrôme digestif par des vomissements, symptôme habituellement non décrit dans la maladie.
- l'amaigrissement qui est massif pendant les grandes poussées diarrhéiques ne se cantonne pas à suivre l'évolution de la diarrhée. On le retrouve, modéré pendant la première crise arthritique, puis plus important pendant l'épisode douloureux mais non diarrhéique de 1965. Sept mois avant la deuxième grande poussée diarrhéique, en Octobre 1970, il réapparait, relativement important, se précipitant après

la reprise de la diarrhée. Enfin la rechute en cours de traitement, début 1973, est précédée d'une petite perte de poids, alors même que la diarrhée n'était pas encore réapparue.

LES ADENOPATHIES PERIPHERIQUES :

Sont présentes dans 60 % des cas et sont de volume modéré, le plus souvent localisées aux territoires axillaires et cervicaux. Facilement palpables, leur caractère banal ne permet pas de les différencier des adénopathies rencontrées dans d'autres processus morbides. Présentes avant la diarrhées et associées à un état général déficient, elles égarent souvent le diagnostic, et nombre d'hypothèses de Hodgkin ont été envisagés dans les observations que nous avons pu lire dans la littérature, par contre, leur découverte au cours d'un syndrôme diarrhéique constitue un signe d'orientation diagnostique de grande valeur.

Les ganglions lymphatiques peuvent être atteints dans tous les territoires :

- médiastinaux, leur image radiologique peut égarer le diagnostic (cf ci-dessus).
- mésentériques,ils peuvent être très volumineux, en imposant alors par leur masse, pour un lymphosarcome du mésentère. Leur atteinte parait évoluer assez souvent par poussées douloureuses pouvant être à l'origine de divers syndrômes pseudo-chirurgicaux, d'allure occlusive ou péritonéale.
- lombo-aortiques, on les retrouve avec une fréquence de 35 % des cas environ, comme l'ont montré les études nécropsiques. Cette fréquence est peut-être plus grande, mais ce territoire est difficilement explorable in vivo, ce qui explique cette incertitude.

La lymphographie systématique donnerait à ce sujet de précieux renseignements. Dans toute la littérature que nous avons pu consulter, nous ne l'avons retrouvée que deux fois, mettant en évidence des ganglions d'aspect réticulé ou lacunaire, compatible avec celui généralement rencontré dans les processus néoplasiques (56).

L'apparition de ganglions périphériques dans l'évolution de la maladie constitue un signe important. Facilement accessibles à la biopsie, ils peuvent participer à l'établissement du diagnostic de M.W. Une image atypique peut éliminer les autres grandes causes d'adénopathies périphériques. A l'inverse, une infiltration de cellules à cytoplasme PAS+ permet d'orienter très fortement le diagnostic et de faire une biopsie de grêle qui affirmera celui-ci.

Une observation cependant fait état d'une biopsie ganglionnaire ayant permis d'affirmer le diagnostic (30).

Celà n'a malheureusement pas été le cas pour notre malade chez qui une biopsie ganglionnaire a néanmoins été pratiquée dans le territoire axillaire. L'image histologique permettait "d'éliminer un processus néoplasique en évoquant une réaction immunitaire".

A ce stade de notre analyse, nous constatons qu'avec polyarthralgies, signes pleuraux, amaigrissement massif, syndrôme digestif, et polyadénopathies périphériques, notre malade offre aux cliniciens l'association de tous les signes cliniques considérés comme cardinaux dans la M.W.

Beaucoup d'autres signes ont été décrits dans la M.W. sans que leur fréquence ou leurs caractères en fassent des signes majeurs dans la démarche diagnostique. Par contre, ils sont d'un grand intérêt pathogénique car ils extériorisent l'extension de la maladie en dehors des territoires communément connus, extension que les études nécropsiques, à l'aide de l'observation microscopique, avaient déjà bien souvent mise en évidence. Il s'agit de signes cutanés, cardio-vasculaires et neurologiques pour ne citer que les principaux.

LES LESIONS CUTANEES :

Outre la pigmentation classiquement et fréquemment décrite mais qui n'est en fait le plus souvent qu'un aspect grisâtre des téguments, on regroupe sous ce vocable de nombreuses lésions dont l'aspect et la topographie sont difficiles à schématiser. Il peut s'agir d'urticaire, de purpura, d'hyperkératose, de psoriasis, d'érythème noueux ou de nodules sous cutanés.

Chez Monsieur GOU...., c'est un purpura qui a été constaté et qui a pris au

cours de certaines poussées une importance prépondérante. Le purpura est décrit dans 37 % des cas de M.W., et contrairement à ce qui est généralement écrit au sujet de celui-ci, à savoir qu'il apparait à un stade terminal de la maladie, il est apparu, dans notre observation au cours de la première poussée diarrhéique. S'estompant avec la rémission des signes digestifs, il réapparait soit avec eux, soit pour les annoncer.

La signification de ce purpura, indépendant de tout syndrôme hémorragique, clinique ou biologique, est encore obscure.

Néanmoins nous rapporterons deux hypothèses :

- il est possible que ce purpura soit en rapport avec les lésions des parois des vaisseaux dermiques, qui ont été observées dans certains cas de M.W. (117).
- dans son travail sur le système nerveux central, GROODT LASSEEL (58) observe la topographie péricapillaire des lésions caractéristiques de M.W. et conclut à une invasion infectieuse du système nerveux central par voie hématogène. Si l'on insiste sur l'évolution du purpura dans notre observation, strictement parallèle à celle de la diarrhée, celle-ci étant unanimement reconnue infectieuse, il est tentant de lui attribuer une origine infectieuse.

Nous incluerons dans les signes cutanés, les troubles des phanères très curieux décrits par Monsieur GOU.... et que nous n'avons retrouvés nulle part ailleurs dans la littérature. Il s'agit d'une mue unguéale généralisée survenue après la première grande poussée diarrhéique.

LES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

L'endocardite verruqueuse valvulaire et l'infiltration du myocarde et du péricarde sont souvent signalées dans les autopsies de sujets morts de M.W. Des troubles du rythme ont été décrits, mais leur mécanisme est probablement complexe, l'infiltration macrophagique des parois cardiaques s'intriquant aux troubles électrolytiques.

Des thromboses artérielles ont été rapportées (14-29-59), se présentant comme des accidents aigus, touchant les artères cérébrales ou des membres. Leur mécanisme parait là encore complexe; infiltration macrophagique des parois artérielles, ralentissement circulatoire chez des sujets cachectiques et grabataires, embolies artérielles à point de départ endocarditique (14).

A propos de la troisième hypothèse, BONNEVILLE insiste sur les endocardites thrombotiques non spécéfiques, survenant sur coeur sain au cours d'affections cachectisantes, souvent latentes et dont la moitié seulement des embolies résultantes ont une traduction clinique. Ces endocardites semblent réversibles avec le traitement de l'affection primitive, ce qui pourrait illustrer l'évolution des phénomènes thrombo-emboliques, décrits dans la littérature, qui ne se sont pas reproduits après traitement efficace de la M.W.

L'atteinte cardiaque ou vasculaire n'apparait pas clairement dans notre observation. Mais en reprenant soigneusement l'analyse des symptômes décrits par Monsieur GOU...., on retrouve, contemporains de la première grande poussée diarrhéique, une impuissance sexuelle et un épisode de perte de connaissance brutale, avec déviation passagère de la face. Ces deux symptômes que notre malade n'a pas signalés à leur époque d'apparition, peuvent traduire également les conséquences d'un état de grande dénutrition ou une atteinte vasculaire limitée.

Un cas publié (23) souffrait, outre de troubles artéritiques des membres inférieurs, améliorés par le traitement de la M.W., d'une impuissance sexuelle. Cette association a bien évidemment fait évoquer un syndrôme de LERICHE.

Dans notre cas personnel, cette impuissance sexuelle isolée qui ne s'accompagne pas de troubles de la libido n'a pas été améliorée par la thérapeutique.

Par ailleurs sur le plan cardiaque, ce n'est que six mois après le début du traitement, qu'un petit souffle protosystolique apparait à l'apex, persistant jusqu'à maintenant. Il faut également noter qu'au cours de sa première hospitalisation à PARIS, une péricardite avait été évoquée mais non confirmée.

LES SIGNES NEUROLOGIQUES :

Ils ont été décrits à un stade avancé de la maladie et sont connus depuis longtemps bien que les lésions histologiques spécifiques n'aient été mises en évidence que relativement récemment. Ils sont très polymorphes :

- syndrômes psychiatriques à type de confusion ou de démence.
- crises convulsives généralisées ou localisées.
- paralysies oculaires.

- syndrômes vertigineux, tremblements, impotence fonctionnelle, parfois blocage épendymaire avec hydrocéphalie.

La ponction lombaire en général normale peut montrer une lymphocytose non spécifique. De même, des anomalies non spécifiques de l'E.E.G. ont été décrites.

Dans quelques observations, ces manifestations neurologiques étaient au premier plan, la diarrhée faisant totalement défaut. L'affection se présentait alors comme une encéphalopathie subaiguë ou chronique dont l'étiologie n'était en général révélée que par l'autopsie (119).

Pour notre malade, les manifestations neurologiques se sont résumées à un syndrôme vertigineux apparu dès 1967. Début 1972, s'ajoute à ces vertiges, une gêne du membre supérieur gauche, actuellement authentifiée par une amyotrophie du moignon de l'épaule, et une difficulté épisodique à trouver ses mots.

Nous rattacherons à ce paragraphe les atteintes oculaires. Signalées dans toutes les grandes revues sur la M.W., elles sont néanmoins rares, polymorphes et imprécises : oedème de la papille, inflammation oculaire. Monsieur GOU.... a été atteint d'une hémorragie du vitré de l'oeil droit en Mai 1967, puis en Septembre 1971, une poussée glaucomateuse du même oeil entraine une sanction chirurgicale.

EVOLUTION :

Pendant longtemps la M.W. est apparue comme une affection inéluctablement mortelle. L'évolution spontanée se faisait par poussées, tant à la phase prodromique, phase arthralgique, qu'à la phase d'état ou diarrhéique de la maladie. Ces poussées étaient entrecoupées de véritables rémissions cliniques, parfois longues, mais s'amenuisant de plus en plus, jusqu'à disparaitre après l'apparition de la diarrhée. Actuellement, et depuis l'utilisation des antibiotiques d'une façon systématique, son pronostic s'est transformé. En effet, sous antibiotiques, l'évolution de la maladie est stoppée net. Cliniquement, il est même possible de parler de guérison, bien que, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur, aucune restitutio ad integrum anatomique n'ait été constatée jusqu'à maintenant.

La M.W. de Monsieur GOU.... reste typique dans son évolution. Evoluant par poussées aux phases arthralgique et diarrhéique, on retiendra seulement la rémission clinique particulièrement prolongée qui a suivi le premier épisode diarrhéique. En effet, elle va durer plus de trois ans, alors qu'habituellement, elles ne durent que quelques mois. La rechute survenue en Février 1973, en cours de traitement, est peut-être un phénomène un peu particulier, et qui met bien en évidence les hésitations actuelles du schéma thérapeutique.

BIOLOGIE

Les examens complémentaires, en particulier biologiques, mettent en évidence de nombreuses perturbations. La plupart d'entre elles traduisent l'existence d'une malabsorption. Aucun n'est spécifique de la M.W. et ne dispense de la preuve histologique.

Nous passerons rapidement sur les données biologiques de la phase prodrômique, quand elle existe. En effet, chez un malade souffrant d'arthralgies, sans signes radio-logiques, sero-négatives, sans anamnèse évocatrice, s'accompagnant uniquement de signes cliniques inflammatoires, d'une accélération de la V.S., d'une leucocytose modérée, une élévation notable des mucoprotéines sériques pourrait mettre sur la voie le clinicien averti.

Les mucoprotéines sériques font partie des Glycoprotéines sériques, et peu de sujets donnent lieu à autant de confusion dans les esprits, tant sont floues les nomenclatures, et variées les techniques de dosage sur lesquelles elles sont fondées.
La nomenclature généralement adoptée à l'heure actuelle est celle de BOLLET qui distingue :

- les glycoprotéines pauvres en glucides (hexosamine $< 4\%$) ou séroglycoïdes.
- les glycoprotéines riches en glucides (hexosamine $> 4\%$), ceux-ci étant profondément intégrés dans la structure de la molécule : ce sont les séromucoïdes.
- les glycoprotéines riches en glucides, et dont l'élément glucidique est un mucopolysaccharide acide, uni par des liens plus ou moins labiles à la molécule de protéine : ce sont les mucopolysaccharides acides du sérum, également appelés par BOLLET mucoprotéines sériques; mais cette appellation est souvent remplacée par le terme de séromucoïde acide, perchlorosoluble.

Les méthodes de dosage de ces composés sont multiples, basées sur le dosage de leurs différents constituants. Principaux résultats normaux du dosage des Séromucoïdes perchlorosolubles suivant les méthodes.

Exprimés en protides	0,6-0,8	g °/₀₀
" en index tyrosine	0,025-0,035	g °/₀₀
" en hexoses	0,1-0,12	g °/₀₀
" en hexosamines	0,08-0,1	g °/₀₀
" en acide sialique	0,06-0,07	g °/₀₀

(in 103 bis)

Mais à la phase d'état, les examens biologiques viennent à l'appui des manifestations cliniques de malabsorption;
et en premier lieu la stéatorrhée. Pas toujours évidente macroscopiquement, elle est très variable dans son intensité et peut même manquer chez certains malades (22-39-50). En règle générale, elle est retrouvée dans 92 % des cas, et le poids des graisses oscille entre 20 et 80 % du poids sec des selles, soit 8 à 30 g de graisses totales par 24 h. Une étude sur l'influence des ingesta lipidiques sur la stéatorrhée a pu mettre en évidence sa stabilité quel que soit le régime (9).

Cette malabsorption des graisses est généralement d'origine intestinale bien qu'il soit habituel de constater une certaine participation pancréatique due à l'état de malnutrition importante des malades.

Pour mettre en évidence cette origine intestinale, certains auteurs ont étudié les concentrations lipasique et amylasique des selles, qu'ils ont trouvées normales (47).

D'un dédoublement normal des graisses ingérées, authentifié par la présence à la fois de graisses neutres et d'acides gras, ils en ont conclu à un fonctionnement normal du pancréas (47-116).

Enfin, les études effectuées ces dernières années avec les corps gras marqués et l'épreuve couplée, associant, dans le même temps, le test à la trioléineI^{*} et le test à l'acide oléique Br^{*} (107) objective le déficit parallèle de l'absorption de ces deux substances, avec des courbes sanguines aplaties, une excrétion fécale accrue et une élimination urinaire effondrée, soit une réponse typique de malabsorption par entéropathie.

Quoiqu'il en soit, la notion d'une malabsorption des graisses purement intestinale est un fait encore actuellement très discuté.

La malabsorption des graisses est surement responsable pour une grande part de l'hypocholesterolémie totale et estérifiée, ainsi que de l'abaissement des lipides totaux.

Mais la malabsorption ne se limite pas aux graisses; elle atteint également les sucres, comme en témoignent la glycémie généralement basse et la courbe plate d'hyperglycémie provoquée per os.

Enfin, elle n'épargne pas les protides, mais nous verrons que leur étude pose un problème complexe encore incomplétement résolu. L'hypoprotidémie

est constante et s'aggrave au fur et à mesure de l'évolution. Elle est surtout le fait d'un effondrement de la sérum-albumine et il peut y avoir inversion du rapport sérine/globuline. Le mécanisme de cette hypoalbuminémie a été imputé à un défaut de la synthèse hépatique, à une diminution de l'absorption des acides aminés, ou encore à une entéropathie exsudative, comme en témoignerait le pourcentage trop élevé de radio-activité trouvé dans les fèces aux différentes épreuves à l'albumine marquée. Mais ces différentes hypothèses sont émises avec réserve, les examens sur lesquels elles s'appuient donnant parfois des résultats contradictoires (9-54-67).

L'électrophorèse des protides, quand elle est pratiquée, peut donner une image normale des différentes fractions globuliniques, mais le plus souvent, elle met en évidence des anomalies, mais leur variabilité les rend difficile à schématiser (in 97).

L'hypocalcémie et l'hyposidérémie sont très fréquemment retrouvées et considérées comme une conséquence de la malabsorption intestinale.

Les grands désordres hydro-électrolytiques, parfois dramatiques, sont consécutifs aux poussées diarrhéiques et demandent une réanimation énergique. Il s'agit alors essentiellement d'hyponatrémie, hypokaliémie, chute de la réserve alcaline, hémoconcentration, oligurie et hyperazotémie.

L'hypo ou l'achlorhydrie gastrique est classique, comme dans tout syndrôme de malabsorption au long cours.

L'absorption de la vitamine B 12 marquée n'a été étudiée que dans quelques cas, mais elle est le plus souvent déficitaire (12-67-76).
Un aplatissement de la courbe d'absorption de la vitamine A et une hypovitaminose K ont été signalées (22-87).

Les perturbations hématologiques sont dominées par l'anémie, quasi-constante. C'est une anémie modérée, normo ou microcytaire, normo ou hypochrome, avec un myélogramme normal et une absence de réticulocytose périphérique. Sa cause est encore mal élucidée. Les hémorragies digestives occultes, la carence en fer jouent certainement un rôle. Mais on ne peut incriminer dans ce type d'anémie le défaut d'absorption de la vitamine B12. Les examens immunohématologiques sont normaux, et la recherche de cellule L.E. négative.

A côté de l'anémie, la leucocytose peut être normale, mais elle est

habituellement élevée, avec une polynucléose neutrophile. Dans de rares cas, on a signalé une lymphocytose relative et absolue (47).

Enfin, les plaquettes sont normales en nombre et en qualité.

La vitesse de sédimentation est accélérée dans la majorité des cas, mais différemment appréciée dans la littérature, certains auteurs allant jusqu'à dire qu'une V.S. normale allait à l'encontre du diagnostic (59).

La coagulation est normale.

Dans les rares cas où elles ont été pratiquées, les explorations hépatiques et surrénaliennes se sont révélées normales.

L'immunoélectrophorèse et le dosage des immunoglobulines ont montré pour certains, une augmentation de l'IgA, contrastant avec une IgA intestinale diminuée (27). Pour d'autres, il s'agirait d'une diminution importante et constante (92) ou bien minime (93) des IgM.

Par ailleurs, le test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine a été pratiqué dans plusieurs cas, avec là encore des discordances dans les résultats. Certains l'ont trouvé déprimé d'une façon significative (57-92-93), d'autres ne lui ont pas trouvé d'anomalie flagrante (27). En présence de tuberculine et de Corynebacterium anaerobium, ce test a montré une absence totale de transformation (36).

De nombreuses autres études très spécialisées, chimiques ou métaboliques ont été faites (67). Leur interprétation à un niveau général est impossible, vu leur application à un nombre trop limité de cas, si ce n'est à un unique.

Les particularités biologiques retrouvées chez notre malade par rapport à la description que nous venons de faire, sont les suivantes :

1) au cours de la poussée diarrhéique de Mai 1967.
   - une stéatorrhée massive, avec 27 g de lipides dans les selles par 24 h, ce qui la classe dans les stéatorrhées les plus abondantes rapportées dans la littérature,
   - une diminution des IgM et des IgG,
   - une insuffisance pancréatique certaine, dont témoignent la présence de fibres musculaires dans les selles et l'absence d'activité protéolytique.

2) lors de sa deuxième hospitalisation à Paris, en Octobre 1970.
   - également une insuffisance pancraétique, mise en évidence par une amputation de la tête du pancréas à la scintigraphie,
   - une normochlorhydrie gastrique au tubage à l'histamine,
   - et surtout, un transit à l'albumine marquée contradictoire avec la notion d'une entéropathie exsudative.

Par ailleurs, ses autres résultats, comme nous l'avons vu étaient conformes à ce qui est habituellement décrit. Malheureusement, certains examens intéressants n'ont pu être pratiqués, tels le dosage des muco-protéines sériques et le test à la trioléine I^{*} et à l'acide oléique Br^{*}. Enfin, le test de transformation lymphoblastique n'a pas non plus été pratiqué.

BACTERIOLOGIE

S'il n'y a plus de doute actuellement quant à l'intervention des bactéries dans l'étiopathogénie de la M.W., les avis restent encore partagés et incertains à propos de la nature de ces bactéries et de leur mode d'intervention. L'utilisation spectaculaire des antibiotiques et l'observation au microscope électronique en sont une preuve éclatante, mais ne permettent pas encore d'aller plus avant dans les conclusions pathogéniques de la M.W.
Il est fort intéressant d'ailleurs de signaler à ce sujet que WHIPPLE lui-même, en 1907, avait trouvé dans un ganglion de son malade, grâce à la technique d'imprégnation à l'argent de C. LEVADITI, des corps extra et intracellulaires qu'il supposait être des micro-organismes.

Depuis les constatations de YARDLEY (144), CHEARS (31), en 1961, de KURTZ (82) en 1962, de CAROLI (23), KENT (76) et PEREZ (100) en 1963, les corps bacilliformes observés dans la lamina propria et constamment retrouvés, sont unanimement considérés comme des bactéries. Auparavant, ces corps bacilliformes avaient échappé aux observateurs ou bien avaient été l'objet d'interprétations erronées (1-32-50-62-67).

D'un point de vue strictement morphologique, les constatations faites au microscope électronique semblent assez variables d'un observateur à l'autre. CAROLI (23) décrit des bacilles mesurant 1,8/0,27 mu, présentant une vésicule et dont l'enveloppe pariétale bien individualisée est typiquement bactérienne. Son épaisseur totale est de 300-350 Å, comportant trois couches, la plus épaisse correspondant à la couche externe. Cette enveloppe aurait donc les caractéristiques de celles des germes Gram+. D'autres auteurs décrivent des germes un peu différents : formation de 1,5/0,15 mu avec une paroi ne dépassant pas 150 Å. Cette paroi au lieu de comporter une enveloppe en trois feuillets aurait une structure lamellaire, répondant plutôt aux caractéristiques des bactéries Gram-.

L'identification du germe est particulièrement délicate, les cultures du liquide jéjunal ou de fragments biopsiques étant le plus souvent négatives ou en tout cas d'une difficulté extrême. Néanmoins certaines ont pu aboutir, et la liste des germes retrouvés est assez impressionnante :

- corynebacterium non typé, corynebacterium acnes, corynebacterium anaerobie, haemophilus, escherischia coli, enterocoque, clostridia, streptocoque alpha-hémolytique, enterocoque bêta-hémolytique à forme atypique, streptocoque atypique, streptococcus salivarius.

L'observation du mode de division des bactéries constitue pour certains auteurs un élément d'identification du type de celles-ci. Les deux seules que nous ayons retrouvées dans la littérature ont des conclusions contradictoires :

- d'un côté il s'agit d'une division par simple étranglement de la paroi sans formation d'une cloison, en faveur du type Gram- (118),
- de l'autre, d'une division par bourgeonnement et branchement qui suggère l'appartenance à la classa des actinomycétates (58).

Enfin à plusieurs reprises dans la littérature que nous avons pu consulter, la possibilité de particules virales a été avancée (32-67-144).

Tant que la bactérie rencontrée dans la M.W. n'aura pas indubitablement été isolée, permettant alors peut-être une étude expérimentale, la question de sa porte d'entrée restera posée.

Les auteurs qui ont étudié sa localisation aussi bien dans la paroi intestinale que sa répartition dans l'organisme tirent des conclusions qui peuvent être résumées comme suit :

- La colonisation endogène de la lamina propria et de l'organisme à partir d'une porte d'entrée lointaine n'a pas beaucoup d'arguments en sa faveur. Certes les bactéries sont plus nombreuses au voisinage des capillaires, certes des bactéries libres ont été vues dans un lymphatique, mais celà ne renseigne pas sur le sens du cheminement de l'infection et n'est en faveur que d'une atteinte systémique confirmée par la constatation de germes dans les ganglions (42-58-76-78-132 Bis)
- Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant à l'invasion de l'épithélium intestinal à partir de la lumière de l'intestin grêle (54-122-144) :
  . pénétration à travers le cytoplasme d'une cellule bordante mais sans altération du germe;
  . pénétration par une brèche laissée par la lyse d'un entérocyte;
  . pénétration par une rupture isolée des complexes jonctionnels, mais leur solidité et leur continuité rendent cette hypothèse bien moins concevable.

En fin de compte, pour beaucoup d'auteurs la pénétration des bacilles dans l'espace intracellulaire à partir de sa base parait la plus vraisemblable. En effet, aucun obstacle ne s'oppose à une telle progression puisque les points d'attache entre les cellules sont à ce niveau discontinus.

Ces conclusions sont donc contradictoires.

Ainsi, sans vouloir en rien minimiser le rôle du facteur bactérien dans la M.W., nous constatons qu'à la lumière des travaux de plus en plus nombreux sur cet aspect de la maladie, aucune conclusion cohérente ne peut être formulée. Dès lors, il est permis de penser que la maladie n'est pas primitivement infectieuse, mais que le facteur bactérien ne serait en l'aggravant, qu'une étape de la maladie.

Le cas de notre malade n'a pas donné lieu à des études bactériologiques poussées. On retrouve néanmoins au cours de son premier séjour à Paris en Mai 1967, une culture de liquide jéjunal négative et lors de sa seconde hospitalisation parisienne, en Octobre 1971, une prédominance de la flore $Gram^+$ à la coproculture.

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE

Nous avons construit ce chapitre très spécialisé à partir d'un travail synthétique publié en 1972 par R. LAUMONIER, Me Cl. MARCHE et Mme J. METAYER (86).

L'anatomie pathologique a marqué les étapes d'une compréhension progressivement plus précise de la M.W. L'autopsie a permis de camper le tableau anatomo-clinique de la maladie, la biopsie a permis d'en assurer le diagnostic pratique routinier, la microscopie électronique en a fait entrevoir les mécanismes.

L'AUTOPSIE

La description princeps de WHIPPLE (141) a établi les principaux caractères nécropsiques de la M.W. Il est saisissant de savoir que les pièces de cette observation, soigneusement conservées, ont été étudiées 54 ans plus tard et que les cellules spécifiques SPC (Sickle like Particule Cells) ont pu être reconnues sur les colorations par le PAS (143).

Les renseignements macroscopiques fournis par l'autopsie peuvent être résumés comme suit :

- prépondérance entéro-mésentérique des lésions avec, en particulier, des adénopathies kystisées;
- notion de maladie étendue, avec des atteintes hépatiques, spléniques, endocardiques, sous-épendymaires, etc....;
- intégrité apparente de certains viscères : estomac, duodénum, pancréas et tractus uro-génital.

L'examen microscopique des documents d'autopsie permet, à l'aide de nombreux prélèvements, de faire trois sortes de constatations :

- C'est en premier lieu, l'accumulation des cellules spumeuses de Whipple dans un grand nombre de tissus. Ces éléments ont un aspect très particulier, ils sont clairs, légèrement spumeux et disposés en amas plus ou moins volumineux dans les espaces conjonctifs. Leurs noyaux et leurs caractères cytoplasmiques sont ceux d'histiocytes. Leur systématisation dans le tissus conjonctif traduit une prédilection pour certains organes tandis que d'autres sont généralement respectés.

L'intestin grêle est atteint de façon constante; le reste de l'appareil digestif, y compris les glandes, contient souvent des cellules pathologiques mais en abondance variable. Au niveau du thorax, coeur, poumons et plêvres sont envahis de cellules caractéristiques. Enfin des groupes d'histiocytes caractéristiques sont identifiés dans de nombreux territoires cérébraux.
Les tissus respectés par cette infiltration cellulaire sont essentiellement le tractus uro-génital, la vésicule biliaire et les glandes endocrines à l'exception des surrénales.

- La pathologie ganglionnaire constitue l'autre aspect histologique important. D'une part, tous les ganglions périphériques ou profonds peuvent contenir dans leurs sinus des histiocytes spécifiques; d'autre part, les ganglions mésentériques et leurs lymphatiques afférents subissent d'importants remaniements, considérés initialement comme le point névralgique de la maladie. Les ganglions kystisés contiennent une substance acidophile riche en débris graisseux. En outre, les lymphatiques, dilatés dès leur origine dans la lamina propria, sont distendus et pourvus d'une paroi anormalement épaisse. En revanche l'histologie de la citerne de Pecquet, comme celle du canal thoracique, est normale.

- Enfin, certaines atteintes tissulaires sont le reflet des anomalies métaboliques sévères de la maladie; la stéatose hépatique en est le meilleur exemple.

En conclusion de cette étude des autopsies de la M.W. on retiendra :

- que l'atteinte digestive est prépondérante; elle se traduit par la distension de l'intestin et par de volumineux ganglions mésentériques kystisés.
- que l'unité lésionnelle est une infiltration cellulaire histiocytaire diffuse, mais atteignant de façon préférentielle les couléos conjonctives de certains tissus.

et c'est précisément cette diffusion qui va permettre d'identifier la maladie par différentes biopsies.

LA BIOPSIE

Elle est en effet le meilleur examen permettant le diagnostic de M.W. in vivo. Puisque les cellules reconnues par WHIPPLE ont une telle diffusion, il est apparu évident que le prélèvement des organes les plus intéressés par cette infiltration pourrait permettre un diagnostic aisé. Et c'est ainsi que la biopsie de grêle est devenu l'examen fondamental pour le diagnostic de M.W.

L'identification des cellules spumeuses de WHIPPLE s'est trouvée encore simplifiée grâce aux observations de BLACK-SCHAFFER (10) : En effet, les cellules spécifiques contiennent un matériel granuleux, intensément coloré par la méthode de SCHIFF à l'acide périodique (PAS+); ce sont de grosses granulations un peu empatées criblant le cytoplasme. Leur forme a valu à ces éléments le sigle SPC. Si l'on prend soin d'exiger à la fois un nombre assez élevé de ces cellules et l'aspect précis de ces grosses granulations PAS+ abondamment réparties dans les cytoplasmes cellulaires; si l'on complète le PAS par la coloration de GRAM qui montre de nombreux corpuscules intra et extra cellulaires souvant gram+, aucune erreur diagnostique ne peut être commise. Car, en effet, certains histiocytes ganglionnaires ou rectaux peuvent, en dehors de la M.W. contenir de petites gouttes PAS+. C'est notamment le cas des ganglions situés dans le territoire de foyers inflammatoires chroniques, surtout suppurés, où les éléments sont espacés; leurs granulations PAS+ sont moins nombreuses, moins grosses et moins intésement colorées. De plus la coloration de gram est négative, mais celle-ci peut aussi être négative dans une authentique M.W.

En pratique donc, le diagnostic de la M.W. est assuré par la biopsie. En dehors du grêle, deux organes sont particulièrement propices à la biopsie, il s'agit du rectum et des ganglions lymphatiques périphériques (19-30-51). Le chorion, ou lamina propria, de l'intestin grêle est le tissus le plus riche en cellules SPC; celles-ci s'accumulent en amas compacts dans les axes villositaires et le chorion profond.

Les renseignements fournis par la biopsie intestinale concernent aussi l'évolution de la maladie :
D'une part, ils démontrent que les conditions d'une malabsorption sont le plus souvent remplies, indépendamment de l'infiltration histiocytaire massive, par l'atrophie villositaire qui reste modérée et la dilatation

des lymphatiques de la lamina propria. L'épithélium intestinal, déjà modifié à l'examen microscopique optique, comporte des altérations intra-structurales et enzymatiques variables et irrégulièrement réparties. Celles-ci seront détaillées dans le paragraphe suivant.

D'autre part, l'observation de biopsies intestinales répétées au cours du traitement de la M.W. permet les conclusions suivantes :

- La régression des anomalies histologiques du grêle est lente et dissociée. Très rapidement les altérations entérocytaires se réparent et les corps microbiens disparaissent. Puis, pendant les quatre premiers mois, on assiste à un effacement progressif mais incomplet des cellules pathologiques; à partir du cinquième mois, le nettoyage se ralentit et il n'est pas achevé dans beaucoup de cas au bout de un ou deux ans (90 bis).

- La régression histologique est donc retardée par rapport à l'amélioration clinique. Elle n'est jamais complète : certes les villosités reprennent leur forme et leur hauteur; l'atrophie villositaire est donc guérie ce qui est précédé par la récupération d'ultrastructures épithéliales normales. Certes, le chorion superficiel (axe des villosités) se nettoie de ses cellules SPC, mais incomplètement et le chorion profond en conserve un certain nombre, souvent disposées en coulées inter-glandulo-musculaires. De ce fait il est possible, rétrospectivement, de dire que le patient a eu une M.W. et qu'il a été traité pour celle-ci par les antibiotiques. D'autres anomalies persistent d'ailleurs, la sclérose modérée du chorion et les lymphangiectasies.

LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Elle apporte des renseignements qui permettent une approche de la cause et des mécanismes de la M.W.

Elle a mis en évidence la présence de formations microbiennes nombreuses dans les foyers inflammatoires. Nous avons détaillé différentes descriptions morphologiques dans un chapitre précèdent. La distribution de ces bactéries dans les tissus malades est ubiquitaire : beaucoup sont libres dans les espaces intercellulaires (rarement dans l'épithélium intestinal, très souvent dans les histiocytes du chorion où nous suivrons leur évolution). Il s'agit, en tout cas, d'une pullulation microbienne très

abondante et manifestement pathologique.

Les modifications cellulaires des foyers inflammatoires constituent l'autre aspect essentiel révélé par la microscopie électronique :

. L'histiocyte est la cellule électivement concernée par la M.W. Il est le support des SPC, les corpuscules de SIERACKI, si caractéristiques en microscopie optique. Il est le lieu de capture et de dégradation des bactéries.

Une première phase de cette activité s'exerce en deux points de la cellule : d'une part la surface externe se déprime autour des bactéries extra cellulaires qui pénètrent ainsi dans la cellule au niveau des vacuoles de pinocytose; d'autre part les membres lisses s'individualisent auprès du Golgi en lysosomes primaires contenant des enzymes hydrolytiques.

Une deuxième phase de cette activité consiste en la fusion des vacuoles pinocytaires contenant des bactéries et des lysosomes primaires : l'ensemble de ces deux structures fondues l'une dans l'autre est le lysosome secondaire.

La troisième phase est la dégradation des bactéries dans ces lysosomes secondaires. Elles y apparaissent d'abord non modifiées. Puis elles deviennent plus opaques aux électrons et apparaissent comme des bâtons noirs plus ou moins homogènes par effacement des ultrastructures définies ci-dessus. Enfin elles s'estompent et ne sont plus visibles que sur d'excellentes préparations : ce sont des paquets de filaments sinueux entassés dans les lysosomes, puis des dépôts presqu'amorphes, très finement fibrillaires ou tubulaires.

Bien entendu un histiocyte peut contenir plusieurs et même de nombreux lysosomes. Il faut retenir, en outre, les points suivants :

- l'histiocyte encombré de lysosomes secondaires à contenu bactérien (corpuscule de Sieracki) conserve les structures nucléaires d'une cellule active, sans dégénérescence; son équipement enzymatique très riche traduit une activité lysosomale intense.
- la dégradation des bactéries explique que les colorations de Gram et du PAS ne soient pas superposables en microscopie optique : le Gram colore les bactéries non encore lysées, le PAS colore les produits de dégradation bactérienne, qu'il s'agisse de germes Gram+ ou Gram- .

- cette dégradation, du fait de l'activité lysosomale, est accélérée et accentuée par l'antibiothérapie.

. Les cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes et plasmocytes) subissent des modifications beaucoup moins spectaculaires. Plusieurs auteurs ont noté leur importante diminution de la lamina propria de l'intestin grêle au cours de la M.W. non traitée; d'autres leur envahissement par des bactéries (122). Quoiqu'il en soit ces constatations ont entrainé des recherches dans l'optique d'une atteinte immunitaire, mais celles-ci sont encore parcellaires et manquent d'homogénéité.

. Les cellules épithéliales intestinales, apparemment peu touchées en microscopie optique, sont en fait le siège de modifications importantes. D'une part elles contiennent parfois des bactéries et exercent à leur encontre une activité lysosomale. D'autre part elles subissent des altérations de leur matériel absorbant : les microvilli deviennent courts, trapus et sont irrégulièrement espacés, ou encore groupés en touffes semblables à celles de la sprue. On conçoit dès lors que lorsque l'absorption puisse être profondément modifiée. Il est intéressant de noter, qu'au cours du traitement, on assiste à une réparation progressive de ces ultrastructures qui redeviennent tout à fait normales. Parallèlement les sites enzymatiques notamment ceux de la couche microvillositaire redeviennent progressivement normaux au cours du traitement (53 bis).

. Les espaces intercellulaires enfin subissent d'importantes modifications ultrastructurales. A la phase active non traitée, il existe un oedème intercellulaire abondant où les bactéries trouvent des voies de circulation aisée. A cette même phase, les fibres de collagène groupées sous l'épithélium en une vitrée deviennent plus nombreuses et s'agencent irrégulièrement. Elles s'accroissent aussi dans la lamina propria. Fait important, elles persisteront pendant et après le traitement et constitueront le support de la sclérose résiduelle post-antibiothérapie. C'est cette lésion qu'il sera intéressant de suivre chez les sujets guéris depuis longtemps de leur M.W.

Nous sommes en mesure d'illustrer abondamment l'étude histologique complète qui vient d'être faite. En effet, la grande coopération de notre malade nous a permis d'étudier quatre biopsies de grêle à des stades évolutifs différents. Deux de ces prélèvements ont fait l'objet d'une étude au microscope électronique.

La première biopsie subie par notre malade en mai 1967 n'a pas permis à cette époque le diagnostic formel de M.W.

En Octobre 1971, la deuxième biopsie de grêle ramène deux fragments d'aspect déjà très anormal à la loupe. Leur étude histologique, très typique, permet le diagnostic. En voici le compte-rendu :

"Ces deux prélèvements ont le même aspect. Les villosités sont diminuées de hauteur. Elles restent cependant supérieures à la moitié de la hauteur totale de la muqueuse. Mais surtout ces villosités sont très épaissies du fait de la présence de cellules anormales dans le chorion. L'épithélium villositaire est altéré. Les entérocytes ont une forme cubique. Leur bordure en brosse est épaissie et densifiée, et les noyaux sont situés à des hauteurs différentes. De plus il existe une exocytose augmentée. Les glandes de Lieberkuhn sont normales.

Au niveau du chorion, il existe une accumulation de volumineux histiocytes dont le cytoplasme est finement granuleux et vacuolaire et de teinte grisâtre sur les colorations standards. Ces histiocytes sont très fortement colorés par le PAS. Ils constituent la majeure partie de la population cellulaire du chorion. On trouve cependant çà et là des infiltrats lymphoplasmocytaires et quelques polynucléaires. Sur les coupes effectuées, il n'y a pas de dilatation lymphatique. Les quelques lymphatiques visibles sont bien différenciés et ont une taille normale. Il ne semble pas non plus y avoir de vacuoles adipeuses libres dans le chorion.

La coloration de Gram est très intensément positive.

Conclusion : C'est l'aspect typique d'une M.W."

Des prélèvements ont été faits pour une étude en microscopie électronique, dont voici le compte rendu :

"Sur toutes les grilles examinées, il existe un grand nombre de bactéries coupées sous diverses incidences et mesurant en moyenne 1,42 mu de long sur 0,2 mu de large. Elles sont particulièrement abondantes dans les espaces

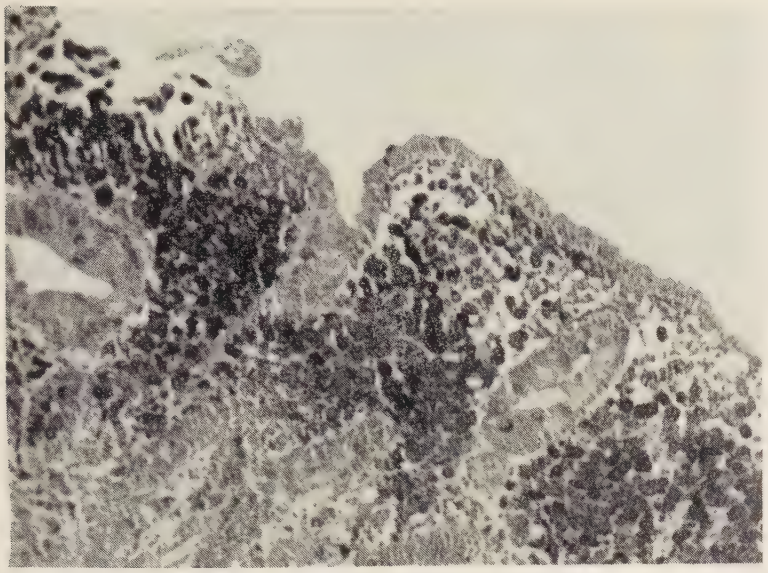

Fig. 1 - Biopsie jéjunale pérorale avant traitement. Atrophie villositaire partielle avec lésions modérées de l'épithélium absorbant. Epaississement de la lamina propria par de volumineux histiocytes fortement colorés par le P. A. S.. Quelques lacunes optiquement vides. Absence de lymphangiectasies.

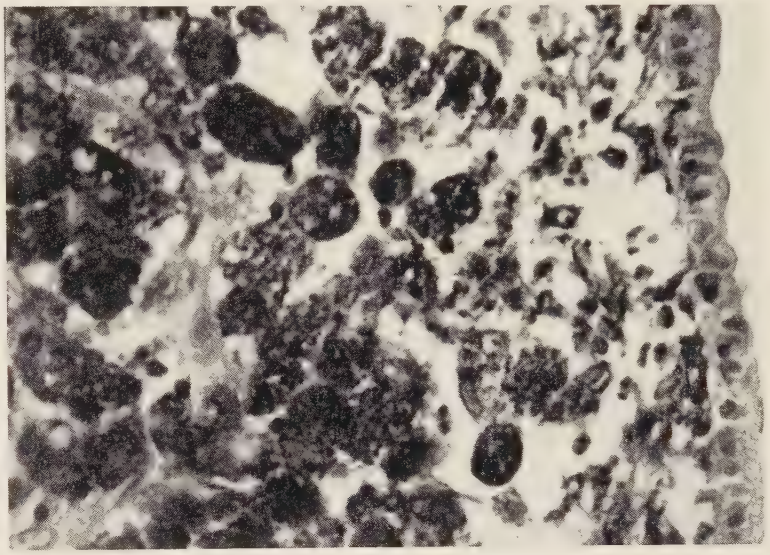

Fig. 2 - Même fragment que sur la fig. 1. Histiocytes remplis de granulations P.A.S. positives, caractéristiques de la maladie Whipple. Aspect atrophique de l'épithélium absorbant.

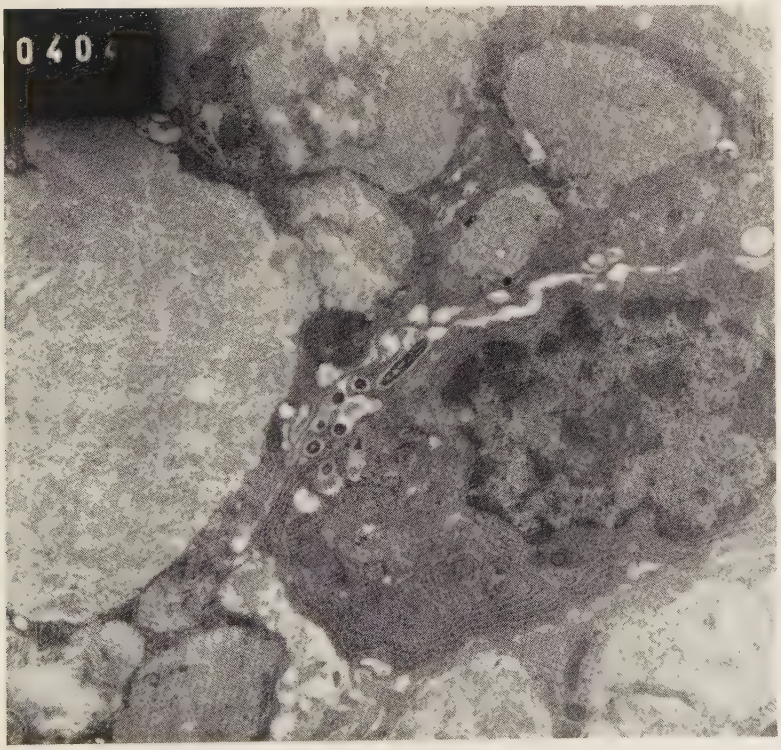

Fig. 3 - Biopsie intestinale avant traitement antibiotique. Présence dans les espaces interstitiels d'amas de germes coupés sous diverses incidences, au contact d'un volumineux histiocyte contenant des bactéries en voie de dégradation.
Microscopie électronique.

interstitiels et dans la basale épithéliale villositaire. Les histiocytes ont des ultrastructures de cellules actives; leur cytoplasme est rempli de vacuoles lysosomales contenant des bactéries à différents stades de dégradation. Les cellules endothéliales sont le siège d'une pinocytose intense. Les entérocytes sont diminués de hauteur (80 mu) et leurs microvillosités, plus courtes que normalement (I mu) sont irrégulièrement implantées. Il n'a pas été vu de bactéries dans les entérocytes ni dans les plasmocytes.

Conclusion : Présence de nombreuses bactéries extracellulaires et intrahistiocytaires. Oédème interstitiel. Altérations entérocytaires. C'est l'aspect habituel de la muqueuse intestinale au cours d'une maladie de Whipple non traitée."

La troisième biopsie de grêle subie par Monsieur GOU.... en avril 1972, après six mois de traitement est tout aussi typique d'une M.W. ayant été traitée par les antibiotiques.

Les villosités ont retrouvé une hauteur normale mais sont inégales et l'épithélium intestinal a un aspect normal. Par contre il existe encore des amas d'histiocytes volumineux dans l'axe des villosités, mais aussi et surtout dans la zone inter-glandulo-musculaire. Ces histiocytes sont mêlés à des cellules inflammatoires polymorphes à prédominance lymphocytaire et polynucléaire éosinophile. Il s'agit d'histiocytes spumeux dont la PASaffinité est nettement moins grande qu'avant traitement. Cependant certains d'entre eux gardent une PASpositivité très intense.

Les lymphatiques sont normaux.

La coloration de Gram est négative.

Une étude au microscope électronique a également été faite sur ce prélèvement :
"Sur aucune des grilles examinées il n'existe de bactéries libres dans la lamina propria. Dans les vacuoles lysosomales des histiocytes il n'existe plus non plus de bactéries reconnaissables; ces vacuoles, volumineuses, sont remplies de débris soit tubulaires ou fibrillaires, soit amorphes, peu denses aux électrons. Les entérocytes ont repris un aspect normal; les microvillosités ont une hauteur normale de 1,5 mu et sont entourées d'antennules abondantes. Les espaces intercellulaires restent un peu élargis.

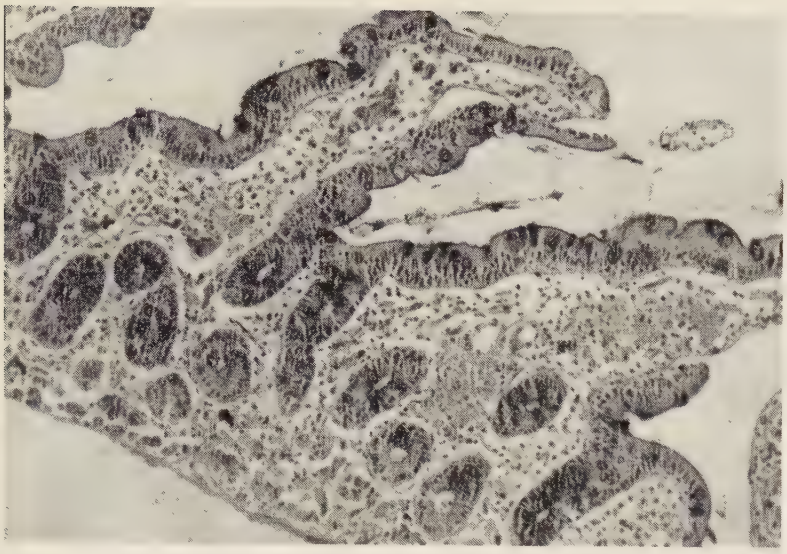

Fig. 4 - Biopsie jéjunale pérorale après traitement antibiotique de 6 mois.
Villosités de hauteur normale. Persistance d'amas histiocytaires dans l'axe des villosités et dans la zone inter-glandulo-musculaire ; ces histiocytes ont un cytoplasme plus homogène et faiblement coloré par le P. A. S.

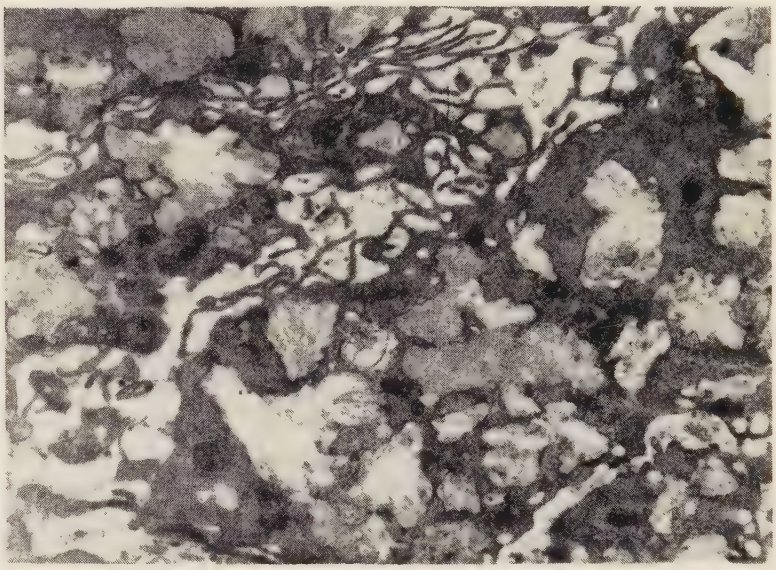

Fig. 5 - Biopsie intestinale en cours de traitement antibiotique. Disparition des bactéries libres dans les espaces interstitiels. Présence, dans les lysosomes des histiocytes, de débris fibrillaires, tubulaires ou amorphes ne dessinant plus aucune structure bactérienne reconnaissable.
Microscopie électronique.

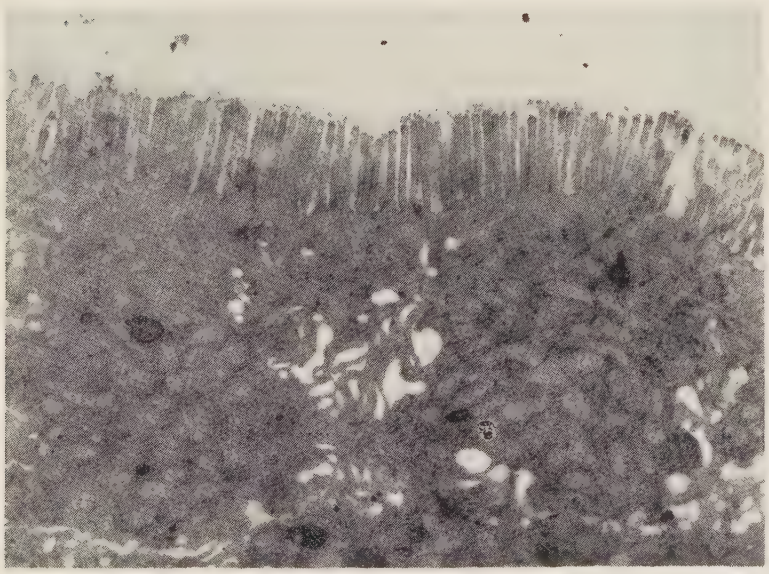

Fig. 6 - Même fragment que sur la fig. 5. Entérocyte recouvert par des microvillosités normales. Léger élargissement des espaces intercellulaires.
Microscopie électronique.

Conclusion : Disparition des bactéries libres. Présence dans les vacuoles lysosomales des histiocytes de débris bactériens non structurés. Réparation entérocytaire.

Avant de rapporter le compte-rendu de la quatrième biopsie, faite en Octobre 1974, c'est-à-dire juste trois ans après le début d'un traitement antibiotique ininterrompu, nous rappellerons que Monsieur GOU.... a fait une rechute clinique de sa maladie en Février 1973 ayant nécessité le changement de l'antibiothérapie.

Ceci nous explique que l'aspect histologique puisse paraître plus altéré que sur les fragments biopsiques d'Avril 1972, car il a bien été démontré que lors d'une rechute clinique, l'aspect histologique de la muqueuse intestinale redevient le même que celui de la première biopsie avant traitement (90 bis).

"Ce volumineux fragment biopsique comporte encore des lésions. La muqueuse est bien différenciée. Cependant les villosités sont inégales et souvent ramifiées, et restent dans l'ensemble un peu plus courtes que les villosités normales (les 2/3 de la hauteur totale de la muqueuse). L'épithélium villositaire comporte des entérocytes normaux dont la bordure en brosse est bien réfringente. Il y a une augmentation des cellules caliciformes.

Les glandes de Lieberkuhn sont sinueuses. Mais surtout le chorion reste pathologique : il existe un infiltrat inflammatoire surtout lymphocytaire et comportant aussi quelques éosinophiles. Le fait majeur est la persistance des histiocytes spumeux isolés ou sous forme de petis amas, épaississant la base des villosités et surtout la zone inter-glandulo-musculaire où il existe aussi une fibrose bien mise en évidence par la réaction trichromique. Les histiocytes spumeux sont également visibles dans la sous muqueuse.

Les caractères histochimiques de ces histiocytes ont été étudiés. La coloration par le PAS persiste mais beaucoup plus faible qu'à l'origine et est plus homogène. La coloration de Gram est négative.

Enfin dans plusieurs villosités existent des lymphatiques dilatés.

Conclusions : L'aspect est conforme à ce qui est habituellement observé au cours de la M.W. traitée. Persistance d'une atrophie villositaire partielle; persistance d'histiocytes de surcharge prédominant dans le chorion profond avec développement d'une fibrose."

ETIO - PATHOGENIE

A l'heure actuelle, l'étiopathogénie de la M.W. n'est pas parfaitement élucidée, même s'il y a une quinzaine d'années, les découvertes du microscope électronique ont entrainé un engouement pour une théorie bactérienne.

WHIPPLE, en décrivant cette maladie encore inconnue, évoquait, à l'origine de cette affection, un trouble de l'absorption ou du métabolisme des lipides au niveau de l'intestin grêle, mais il insistait déjà sur la présence intramuqueuse de corps cylindriques qu'il interprétait comme de possibles corps bactériens.

Depuis sa description princeps, on a mis en cause à l'origine de la M.W.:

- Une obstruction mécanique des lymphatiques mésentériques ou du canal thoracique.
- Puis avec la découverte du matériel PAS+ (10), dont on s'est acharné à identifier la nature, un trouble de l'absorption ou du métabolisme des hydrates de carbone, et plus particulièrement des mucopolysaccharides, au niveau de la muqueuse du grêle (9-15-31-54-63).
- Certains auteurs ont parlé d'une absorption anormale de la mucine intestinale,
- d'autres d'une altération de la substance fondamentale des cellules de la muqueuse intestinale avec libération de mucopolysaccharides anormaux (49).
- Et puis on a pris conscience du caractère généralisé de l'affection. on a alors parlé de maladie du collagène, ou bien encore de réticulo-endothéliose diffuse à matériel PAS+; Pour cette dernière hypothèse, deux mécanismes ont été envisagés :
    a) Réaction macrophagique systémique secondaire au passage lymphatique et sanguin d'une glycoprotéïne anormale (8-49).
    b) Elaboration par les cellules histiocytaires d'un matériel mucopolysaccharidique anormal, peut-être à partir des mitochondries altérées ou s'apparentant à un processus prolifératif tumoral par mutation cellulaire (31-50-62-88-126).

En 1961, 1962 et 1963, successivement trois équipes de chercheurs ont fait les mêmes constatations grâce au microscope électronique. Elles allaient donner un élan nouveau aux hypothèses pathogéniques de la M.W. Elles ont observé dans la muqueuse du grêle des formations extra-cellulaires dont les caractéristiques morphologiques évoquaient indubitablement des corps bactériens, ainsi que leur dégradation progressive au sein des macrophages, aboutissant en dernier ressort aux granules PAS+ intra-cellulaires caractéristiques de la M.W. Par ailleurs, le succès spectaculaire du traitement antibiotique, obtenu depuis quelques années étayait cette hypothèse bactérienne de la maladie.

Dans cette optique, la M.W. est considérée comme une "infection très particulière, localisée de façon prédominante et constante au niveau de l'intestin grêle et des ganglions mésentériques, mais pouvant toucher tous les organes, et dans laquelle des bactéries Gram+ entrainent une réaction macrophagique élective du système réticulo-endothélial, avec digestion progressive des corps bactériens, laissant persister des débris membraneux, et libération de substances mucopolysaccharidiques. Cette infiltration bactérienne et cellulaire a un effet oblitérant et peut-être toxique sur la lamina propria, expliquant la malabsorption. Quant à la lipodystrophie, elle parait bien la conséquence de phénomènes de blocage partiel des voies lymphatiques, tant au niveau de la lamina propria que des ganglions mésentériques où l'infiltration macrophagique se double d'ailleurs d'un processus de fibrose." (24)

Mais comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, si l'unanimité s'est faite quant à la nature des formations observées, les divergences restent nombreuses à partir du moment où l'on parle d'identification du germe en question.

A une certitude près, celle de corps bactériens dans la lamina propria, on reste encore très près des premières vues pathogéniques énoncées par WHIPPLE.

Mais cette théorie purement bactérienne est actuellement très discutée. Elle a pour elle les constatations de microscopie électronique avant et après traitement, et le succès indiscutable du traitement antibiotique approprié.

Mais elle a contre elle un faisceau d'arguments non moins sérieux. S'il s'agit d'une maladie infectieuse intestinale, quelle en est la porte d'entrée ? Pourquoi aucun cas de contagion, quelqu'il soit n'a-t-il été décrit dans la littérature ? Comment expliquer les symptômes qui précèdent la diarrhée, tels que les arthralgies et les signes pleuro-pulmonaires. C'est à partir de toutes ces questions, rendant une théorie bactérienne primitive peu satisfaisante que s'est fait jour un nouveau courant d'hypothèses pathogéniques fondé sur l'immunologie. En 1957, déjà, FOROUHAR (52) parlait de la M.W. comme d'une réticulo-endothéliose réactionnelle induite par une stimulation antigénique répétée.

Actuellement, trois lignées cellulaires sont incriminées.

a) Les lymphocytes.

par l'intermédiaire du test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine plusieurs fois retrouvé perturbé (92-93). Mais d'autres résultats sont contradictoires (27-97). De plus cette anomalie ne serait pas spécifique, car elle a été décrite dans l'entéropathie au gluten.

b) Les plasmocytes.

Il est maintenant admis que leur nombre dans le chorion de la muqueuse intestinale est considérablement diminué au cours d'une M.W. non traitée. Sécréteurs d'immunoglobulines A, ils jouent un rôle important dans les défenses immunitaires locales au niveau de la barrière intestinale. Ceci permettrait de supposer que l'invasion bactérienne est directement liée à la disparition des plasmocytes. Mais des études simultanées portant sur le dosage des immunoglobulines n'ont pas permis la mise en évidence de perturbations patentes (27-92-93-97). De plus, quel rapport y a-t-il entre l'absence de plasmocytes de la muqueuse intestinale et l'invasion bactérienne, sachant que l'aggammaglobulinémie globale ou sélective ne s'accompagne jamais d'images d'invasion bactérienne (27). Enfin il n'est pas démontré que dans la M.W., l'invasion bactérienne se fasse de la lumière intestinale. Beaucoup d'auteurs pensent au contraire à une invasion endogène.
D'autre part, pour SCOTTO (122), ces cellules réapparaissent lors des rémissions de la maladie, ce qui n'est pas observé par d'autres auteurs (27). Enfin, SCOTTO observe également des aspects d'invasion bactérienne de certains plasmocytes au cours de la M.W.,

ce qui suggère une anomalie du comportement de ces plasmocytes, peut-être un trouble de la phagocytose.

c) Les macrophages.

Les fonctions physiologiques des macrophages sont l'absorption, la digestion puis la transformation des antigènes ou du moins de certains antigènes. Ensuite le transfert de l'information ainsi obtenue aux cellules immunologiquement compétentes, c'est-à-dire aux plasmocytes, et peut-être la stimulation de la prolifération de ces cellules (27).

Dans la perspective d'une atteinte des macrophages dans la M.W., on pourrait penser qu'ils deviennent incapables de lyser correctement certains antigènes. Ceci expliquerait la persistance de corps bactériens tués au sein de ces macrophages (par défaut de digestion des enveloppes mucopolysaccharidiques de certains germes), alors même que sous l'effet du traitement antibiotique, tous les corps bactériens extra-cellulaires ont disparus. Cette incapacité à transformer les antigènes empêcherait du même coup la transmission de l'information nécessaire à la synthèse des immunoglobulines au niveau des éléments lympho-plasmocytaires.

Au total, "la M.W. a d'abord été considérée comme une maladie de l'absorption intestinale, ce qui est exact. Puis comme une réticulo-histiocytose diffuse, ce qui n'est pas moins évident, enfin comme une maladie infectieuse bactérienne, ce qui est bien prouvé aujourd'hui" (86). Il reste actuellement à trouver le lien entre ces différents facteurs, lien qui permettrait d'expliquer de façon cohérente la survenue très précoce, par rapport à la diarrhée, des arthralgies et des manifestations pleuro-pulmonaires, la sensibilité particulière et rare des sujets atteints de M.W. à des bactéries très répandues dans l'espèce humaine semble-t-il, enfin les constatations histologiques très originales dans leur aspect et leur évolution.

Au terme de cet exposé sur les diverses conceptions étiopathogéniques de la M.W., historiques ou actuelles, nous rapporteront quelques faits remarquables par une certaine coïncidence, faits qui nous ont frappés au cours de notre recherche.

Ces faits ont trait aux relations existantes entre les corynebactéries, germes les plus souvent évoqués dans les travaux bactériologiques de la M.W. et le système réticulo-endothélial.

Le premier est une publication de PREVOT (104) sur les corynebacterioses anaerobies, datant de 1960, c'est-à-dire avant qu'il ait isolé, à partir d'un ganglion inguinal de malade atteint de M.W. une corynebactérie anaerobie. Voici les principales remarques que l'on peut en tirer :

- Il est remarquable que les grandes affections touchant le système réticulo-endothélial (SRE) s'accompagnent souvent d'une surinfection corynebactérienne.
- Le pus des infections à C. anaerobie est très pathogène. Il entraine entre autre une hyperplasie diffuse de tout le SRE.
- "Le fait a été observé depuis longtemps par BUNTING et YATES dans les leucémies, pseudoleucémies et lymphogranulomatoses malignes, où ils trouvaient un certain Corynebacterium Hodgkini, (aerobie et insuffisamment décrit), et par FLEISHER qui en 1952 a retrouvé 27 fois ce germe au début des maladies de Hodgkin ou d'affections malignes du SRE, à tel point que dans une bactériémie à Corynebacteries, il préconise une recherche systématique d'une atteinte maligne du SRE."

Le second provient d'une publication relativement récente, à la suite des journées d'immunologie pratique d'ESTORIL.

Il concerne un chapitre sur les immunostimulants, qui entrainent tous une hyperplasie du SRE, dûe à une multiplication des macrophages, mais aussi des lymphocytes. A cette augmentation du nombre des macrophages sont associées des modifications de leurs propriétés, dans le sens d'une exacerbation de leurs fonctions physiologiques. Parmi ces immunostimulants, figure Corynebacterium parvum, corynebactérie anaerobie. Le support de cette stimulation pour C. parvum est encore à l'état de recherche.
Nous nous abstiendrons de tout commentaire ou de tout essai d'interprétation, n'en ayant ni la qualification ni l'argumentation biologique.

THERAPEUTIQUE

Aujourd'hui tous les auteurs sont d'accord pour traiter la M.W. par les antibiotiques. Tous reconnaissent que le pronostic de cette affection que l'on savait inéluctablement mortelle s'en est trouvé transformé.

Auparavant les corticoïdes et l'ACTH (103) ont dominé pendant plusieurs années la thérapeutique de la M.W., à l'exception de deux résultats spectaculaires obtenus avec l'utilisation de la moutarde à l'azote (50-88).

Les corticoïdes ont à leur actif d'indiscutables améliorations cliniques avec diminution, voire arrêt de la diarrhée, sédation des douleurs, retour de l'appétit,reprise pondérale et, dans quelques cas, régression plus ou moins importante des perturbations biologiques (47-116). Mais avec le recul et un plus grand nombre de cas, on s'est rendu compte que leur efficacité était inconstante, temporaire et que les rémissions prolongées étaient rares. Les rechutes étaient habituelles et il n'y avait pas à attendre de guérison de la M.W. par leur seul emploi. Plusieurs observations méritent cependant d'être signalées, faisant état de rémissions prolongées, avec disparition des corps bacillaires libres dans le chorion (17), avec restitutio ad integrum des lésions radiologiques (59-120), avec retour à la normale de l'histologie jujénale confirmée par la microscopie électronique (71).

L'utilisation des antibiotiques dans le traitement de la M.W. date d'une quinzaine d'années. Néanmoins PAULLEY rapportait déjà en 1952 un succès thérapeutique dans la M.W. dû aux antibiotiques (in 89). En 1960, où leur emploi se généralise, leur mécanisme d'action est encore inconnu et leur utilisation empirique. Un an plus tard, leur emploi systématique ne trouvait plus seulement sa justification dans de nouvelles preuves d'efficacité, car on venait de découvrir, grâce au microscope électronique, la présence de germes dans la lamina propria de la muqueuse de l'intestin grêle.

Nous avons vu que cette invasion bactérienne, tournant clinique de la M.W. n'était plus considérée comme l'étiologie de la maladie malgré l'effet spectaculaire et visible des antibiotiques, et cette conception est renforcée devant l'imprécision du shéma thérapeutique après quinze ans d'utilisation.

Le mécanisme d'action des antibiotiques est sans aucun doute anti-infectieux et non pas chimique. Plusieurs arguments vont dans ce sens :

. le très grand nombre d'antibiotiques employés et efficaces.

. la possibilité de rechute à la suite d'une résistance du germe, cédant aussitôt après le changement d'antibiotique.

. l'efficacité variable d'un cas à un autre d'un même antibiotique.

. Enfin et surtout, les constatations histologiques après traitement : disparition complète de tous les germes extra-cellulaires. Mécanisme anti-infectieux certes, enrayant l'évolution mortelle de la malabsorption, mais rien ne permet aujourd'hui d'affirmer que cette thérapeutique s'attaque "au fond du problème". Nous en voulons pour preuve :

. Cette étude très intéressante, consacrée au traitement efficace des stéatorrhées par les antibiotiques, après échec des corticoïdes (20). En conclusion de cet article, plusieurs remarques sur l'étiopathogénie des stéatorrhées sont formulées :

a) participation infectieuse dans les stéatorrhées idiopathiques,

b) pour FRENCH (53) la présence de graisses en excès, facteur allergisant ou irritant chimique, entraine une sécrétion accrue des muqueuses favorisant la constitution d'un milieu de culture pour les germes saprophytes dont l'équilibre bactériologique est rompu,

c) pour FRAZER (in 20), il existe des micro-organismes (streptocoques fecalis) lipido-formateurs, car il a prouvé que le taux des graisses dans les selles pouvait dépasser celui des ingesta. Sa conception des stéatorrhées est donc strictement infectieuse.

. L'existence de rechutes incontestables après traitement antibiotique très prolongé et l'absence de restitutio ad integrum anatomique.

Le protocole d'utilisation des antibiotiques est très différent d'un cas à un autre et d'un pays à l'autre. Ils peuvent être, à la phase critique de la maladie associés ou non aux corticoïdes, l'action de ces derniers étant maintenant le plus souvent reconnue comme anti-inflammatoire à ce stade de la maladie. Aux USA, le protocole généralement rencontré comporte au départ l'association Pénicilline G- Streptomycine pendant dix à quinze

jours, relayée par une antibiothérapie unique par voie orale. Ailleurs les antibiotiques sont en général employés seuls et per os. La liste de ceux-ci est assez importante dont voici les principaux :
Tétracycline, auréomycine, chloramphénicol, érythromycine, néomycine, spiramycine, terramycine. Certains sulfamides dont la salazosulfapyridine ont aussi fait preuve d'efficacité.

L'efficacité clinique des antibiotiques est immédiate et spectaculaire sur le syndrôme de malabsorption, mais il y a un décalage important entre cette rémission clinique, la normalisation des désordres biologiques et surtout la modification des lésions histologiques spécifiques.

La durée du traitement est très longue mais indéterminée. Celle-ci devra tenir compte de l'état du malade au début du traitement, du stade initial des lésions histologiques, de l'évolution clinique sous traitement avec d'éventuelles rechutes, mais surtout de la surveillance histologique des lésions quand celle-ci est possible, ce qui est encore assez rare.

Les durées de traitement rapportées dans la littérature avoisinent toutes de neuf mois à plusieurs années.

Le problème des rechutes sous traitement est mal connu ou du moins mal expliqué, mais on enraye assez rapidement l'évolution de celles-ci par un simple changement d'antibiotique.

En définitive, l'utilisation des antibiotiques dans la M.W. avec les résultats que nous leur connaissons ne permet en rien d'affirmer sa nature primitivement bactérienne, mais par contre, elle permet de dire que l'invasion bactérienne représente un des facteurs obligatoires de la maladie (24-34-72-113).

L'étude des différentes thérapeutiques reçues par notre malade tout au long de l'évolution de sa maladie permet de faire plusieurs remarques :

- Paradoxalement, les deux premières poussées diarrhéiques, en novembre 1966 et en mai 1971 ont été précédées d'un traitement antibiotique d'une dizaine de jours. Il s'agissait en Novembre 1966 de la streptomycine et en Mai 1971 de la pénécilline, antibiotiques habituellement efficaces dans cette maladie.
- En Octobre 1970, l'administration de delta-cortisone à l'occasion d'une poussée purpurique, et poursuivie pendant près d'un an avec

de brèves interruptions n'a pas enrayé l'évolution de la maladie vers son stade de malabsorption. Il faut noter que les doses étaient minimes.

. Lors de la phase dramatique de la maladie, c'est l'érythromycine qui a eu un effet spectaculaire, faisant cesser dans les 24 heures les manifestations cliniques de malabsorption. Six mois après, le bilan biologique est revenu à la normale, et déjà la biopsie de grêle avait pris les caractères typiques d'une maladie de Whipple traitée.

. Seize mois après le début du traitement survient une rechute. Les doses d'érythromycine sont augmentées qui ne changent pas le cours des choses. La tétracycline est donc prescrite pour remplacer l'érythromycine devenue inefficace, et la rechute est stoppée net.

. Le traitement antibiotique par la tétracycline est encore poursuivi aujourd'hui, c'est-à-dire depuis deux ans et demi, et pratiquement quatre ans après le début d'un traitement efficace.

. Malgré un traitement excessivement prolongé par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, la dernière biopsie de grêle sous traitement conclue :

"L'aspect est conforme à ce qui est habituellement observé au cours de la M.W. traitée : persistance d'une atrophie villositaire partielle, persistance d'histiocytes de surcharge, prédominant dans le chorion profond avec développement d'une fibrose."

ETUDE DE LA REDUCTION DU NITRO BLEU DE TETRAZOLIUM APRES PHAGOCYTOSE DE PARTICULES DE LATEX PAR LES LEUCOCYTES HUMAINS IN VITRO, et NUMERATION DES LYMPHOCYTES "T" ET "B" DANS UN CAS DE MALADIE DE WHIPPLE

Ces deux examens très spécialisés ont été demandés chez notre malade à la suite de certains hypothèses pathogéniques formulées dans la littérature.

Le premier, "l'étude de la réduction du nitro bleu de tétrazolium après phagocytose de particules de latex par les leucocytes humains in vitro (test de réduction du NBT)", à la suite du rapprochement qui a été fait entre la M.W. et la maladie granulomateuse chronique (M.G.C.) (27). Les aspects histologiques de ces deux affections présentent certaines analogies, en particulier au niveau des histiocytes anormalement pigmentés. Ces histiocytes, dont les pigments anormaux ont des affinités tinctoriales différentes, ont des localisations propres à chaque maladie; ils prédominent dans les ganglions, la rate et le foie dans la M.G.C. et essentiellement dans l'appareil digestif et les ganglions au cours de la M.W. L'évolution de ces deux affections est également très divergente, la M.G.C. étant mortelle avant l'âge adulte alors que la M.W. ne se rencontre que chez l'adulte. Néanmoins ces pigments traduisent dans les deux cas une réaction de l'organisme à la persistance anormale intra-histiocytaire de bactéries ou d'antigènes bactériens.

Le second, "la numération des lymphocytes T et B", à la suite des théories immunitaires invoquant une anomalie du nombre ou de la qualité des lymphocytes.

LE TEST DE REDUCTION DU "NBT" (136)

La M.G.C., qui donne lieu à des infections récidivantes et à des lésions granulomateuses disséminées, est associée à une diminution d'activité bactéricide des leucocytes et à de profondes perturbations de l'activité respiratoire de la cellule leucocytaire. Ces anomalies leucocytaires sont mises en évidence par le test de réduction du NBT. Parallèlement, dans la M.W., une telle anomalie leucocytaire et probablement aussi macrophagique a été soupçonnée et c'est dans cette optique que le test de réduction du NBT a été pratiqué.

Base théorique

La réduction du NBT explore morphologiquement les phénomènes d'oxydo-réduction qui accompagnent la respiration cellulaire, c'est l'application aux leucocytes circulants de la réaction cyto-enzymatique connue sous le nom de diaphorase. Cette dernière catalyse le transfert d'hydrogène du NADH ou du NADPH sur un sel de tétrazolium qui est l'accepteur d'hydrogène. Ce sel de tétrazolium incolore et soluble à l'état oxydé précipite à l'état réduit sous forme de grains bleu foncé. Le sel de tétrazolium réduit prend le nom de formazan.

Le test cytochimique consiste à fournir aux leucocytes isolés, en survie in vitro, le substrat qui est le NADPH et le sel de tétrazolium oxydé. Lorsque des particules inertes de latex sont englobées par les leucocytes une réaction diaphorasique a lieu rapidement, chez les sujets normaux, dans le cytoplasme de ces cellules. Cette réaction entraine la production du précipité de NBT réduit. Le processus phagocytaire est associé à une activité métabolique intense; la consommation d'oxygène et l'augmentation de la consommation du glucose sont importantes. Parallèlement il y a formation d'eau oxygénée et réduction du NBT en formazan.

Au cours de maladies qui s'accompagnent d'un défaut du pouvoir bactéricide des leucocytes les phénomènes d'oxydo-réduction ne s'exacerbent pas lors de la phagocytose; parallèlement lorsque les leucocytes de ces sujets phacocytent des particules inertes, on ne peut déceler la transformation du NBT oxydé en formazan.

Méthode

Chaque examen nécessite un prélèvement de 8 à 10 cm3 de sang veineux hépariné recueillis dans un tube siliconé stérile. Le plasma qui contient les leucocytes est prélevé après une heure de sédimentation à la température du laboratoire (l'adjonction de 2 ml de dextran accélère cette sédimentation). Une quantité de plasma qui contient 7 x 10^6 leucocytes est alors placée dans un tube stérile en plastique fermé puis est centrifugée à 800 g pendant 8 minutes. Le culot cellulaire est mis en suspension dans 0,35 ml d'un pool de sérums humains normaux obtenu à partir de 4 ou 5 donneurs. On ajoute alors 3 mg de NADPH et 0,13 mg de tétraNBT dissous dans 0,I ml de tampon phosphate à pH 7. Ces éléments sont mélés et laissés à la température du laboratoire pendant une ou deux minutes. Puis on ajoute 0,0I ml de particules de latex calibrées (0,8mu de diamètre). L'ensemble est placé pendant 14 à 15 minutes dans un bain-marie à 37°. Une agitation modérée est souhaitable. Le culot obtenu après centrifugation à 800 g pendant 8 minutes permet de réaliser des étalements qui sont immédiatement séchés à l'air et colorés dans une solution de vert de méthyl à 7 % pendant 4 minutes. La lecture doit être faite immédiatement. Les leucocytes d'un sujet témoin sont étudiés de la même manière parallèlement aux leucocytes du malade.

Les conventions de lecture sont les suivantes : Seuls sont examinés les leucocytes dont le cytoplasme contient au moins 10 particules de latex; il s'agit pour le plus grand nombre de polynucléaires. Parmi ces leucocytes certains ont au contact des particules de latex un précipité intracytoplasmique granulaire de NBT réduit de couleur bleu sombre. Ils sont comptés comme positifs; ceux qui ne contiennent pas de précipité sont comptés comme négatifs. 200 leucocytes, au minimum, sont examinés.

Normalement 65 à 100 % des leucocytes réduisent le NBT.

Quelques points doivent être soulignés :

- la nécessité d'une asepsie maximum lors des manipulations car des bactéries intercurrentes seraient englobées par les leucocytes préférentiellement aux particules de latex.
- la nécessité de manipulations très précoces après le prélèvement de sang.

- la nécessité de respecter les différents temps de la technique, en particulier le temps d'incubation à 37°.

En effet c'est dans un délai bref (5 à 15 minutes) que la réduction du NBT se produit dans les leucocytes normaux après englobement de bactéries ou de particules inertes. Une étude dynamique de la réduction du NBT l'a bien montré. Et, dans une maladie où les perturbations de la destruction intraleucocytaire sont aussi importantes que dans la M.G.C., la réduction du NBT se produit quand même, mais après un délai anormalement long (60 mn).

Résultat de notre sujet

Test pratiqué le II Mars 1975 : 75 % des leucocytes examinés contiennent du latex et du NBT réduit (témoin 77 %).

Conclusion : test de réduction du NBT normal.

Commentaires

Tous les déficits de l'activité bactéricide des polynucléaires ne comportent pas obligatoirement une anomalie des phénomènes d'oxydo-réduction. Il est donc légitime de penser que le test de réduction du NBT se révèlera parfois normal dans les maladies leucocytaires. Ceci étant dit, le test de réduction du NBT qualitatif ou quantitatif fait partie de l'exploration habituelle des leucocytes et le parallélisme très fréquent entre les anomalies de ce test et les anomalies de bactéricidie des polynucléaires en font un bon test de dépistage. En effet, il est plus aisé à réaliser que les tests de bactéricidie et il s'est avéré qu'une diminution importante de la réduction du NBT allait de pair avec une perturbation de l'activité bactéricide des leucocytes. L'absence ou le faible taux de réduction du NBT lors de la phagocytose des leucocytes pathologiques n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante et n'est qu'un reflet de perturbations métaboliques complexes. Le lien qui existe entre ce trouble de réduction du NBT et le défaut d'activité bactéricide constaté n'est pas non plus établi malgré la meilleure connaissance des multiples systèmes bactéricides intraleucocytaires.

Résultats du test de réduction du NBT dans diverses maladies

Ce test est habituellement effectué chez des sujets atteints d'infections récidivantes et mal expliquées. Son plus grand intérêt est actuellement de

dépister la M.G.C. qui sera précisée par l'étude de l'activité bactéricide des leucocytes. Des sujets porteurs d'une anomalie intermédiaire ont été découverts grâce à ce test cytochimique, ce qui a permis de définir la transmission de la maladie, qui se fait sur le mode recessif, liée au sexe. Dans la M.G.C. les résultats de ce test ont presque toujours concordé avec ceux de l'activité bactéricide des leucocytes et les rares discordances qui ont été notées soulignent probablement la plus grande sensibilité du test bactéricide pour déceler les tares intermédiaires qui peuvent échapper au test cytochimique.

Deux autres maladies rares peuvent avoir un test de réduction du NBT perturbé; il s'agit de l'histiocytose lipochromique familiale et du syndrôme de JOB.

Par contre, aucune modification significative du test n'est observée dans les affections comme le diabète, la colite ulcéreuse, l'iléite de CROHN, les leucoses, la maladie de HODGKIN, les neutropénies, les hypogammaglobulinémies, le syndrôme d'ALDRICH, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et la péri-artérite moueuse.

La pratique de ce test chez des malades traités a permis de préciser que les traitements antibiotiques et corticoïdes n'ont pas d'incidence sur les résultats.

Dans notre cas personnel, le test de réduction du NBT a été pratiqué à un stade de guérison apparente. Le résultat normal permet de conclure qu'à cette étape de la maladie la fonction phagocytaire des leucocytes de notre malade ne s'accompagne d'aucun trouble des phénomènes d'oxydo-réduction et que donc, très probablement, il n'y a pas de perturbations de l'activité bactéricide des leucocytes.

Encore limité aux laboratoires de recherche, utilisé dans des conditions techniques précises et contrôlé par des témoins, ce test explore valablement la stimulation des phénomènes d'oxydo-réduction accompagnant l'activité phagocytaire du polynucléaire.

AUTEURS	AVANT TRAITEMENT							APRES TRAITEMENT					
	Nb de malades	Lympho-cytes	IgG	IgA	IgM	tests cutanés	PHA	Lympho-cytes	IgG	IgA	IgM	tests cutanés	PHA
ANTON (3)	I	-	Agamma globulinémie			-	-	-	-	-	-	-	
BERENS et col. (6)	I	N	N	N	↓	-	-	-	-	-	-	-	
CASTLEMAN (25)	I	↓	↓	N	N	↓	-	N	-	-	-	± -	N
CERF et col. (27)	3	-		↑		N	N **	-	-	-	-	-	-
GROLL et col. (57)	I	↓	↑	↑	↑	↓	↓	N	N	N	↓	± -	↓
MARTIN et col. (92)		-	↓	↑	↓ *	-	-	N	N	N	N	↓	↓
MAXWELL et col. (93)	I	-	-	-	-	-	-	↑	N	N	↓	-	↓
PASTOR, GURKEN (97)	I	↓	↓	N	N	↓	-	N	N	N	↑	N	N

* Sur 2 malades ** Sur 3 malades

NUMERATION DES LYMPHOCYTES "T" et "B".

L'étude des populations lymphocytaires a été entreprise chez notre malade en raison des hypothèses pathogéniques, faisant appel à un déréglement immunitaire, qui ont été soulevées dans la littérature, (27-42-92-93-97).

En premier lieu nous ferons une brève analyse des résultats des investigations immunologiques qui ont été pratiquées jusqu'ici dans la M.W.

Ceux-ci sont résumés dans le tableau ci-contre.

Les conclusions que l'on peut en tirer sont les suivantes :

- Le nombre des lymphocytes généralement abaissé avant traitement est revenu à la normale après traitement dans tous les cas.
- Le taux des différentes immunoglobulines, diversement perturbé, suivant les auteurs, avant traitement, s'est normalisé dans tous les cas à l'exception des IgM, après traitement.
- Sur un total de 13 cas étudiés, ils ont montré une diminution de la réponse des lymphocytes au test de stimulation par la phytohémagglutinine après traitement (97).
  Les cas étudiés avant traitement montrent des résultats contradictoires.
- Enfin, ce sont les tests cutanés explorant l'hypersensibilité retardée qui montrent la plus grande homogénéïté dans le sens d'une diminution de celle-ci.

En ce qui concerne notre malade, la lymphocytose, de 1410 avant traitement est passée à 2121 après traitement, ce qui rentre bien dans le cadre des conclusions ci-dessus.

Par ailleurs, une immunoélectrophorèse pratiquée en Mai 1967 avait montré une diminution des IgG et des IgM. Malheureusement, cet examen n'a pas été répété après l'institution du traitement.

"La diminution du nombre des lymphocytes dans le sang périphérique et dans le chorion de l'intestin grêle pourrait être associée à une perte des cellules B ou T, ou des deux, entrainant du même coup une altération des mécanismes immunitaires humoraux ou d'hypersensibilité retardée." (97).

Nous référant à cette hypothèse, une numération des lymphocytes T et B a

été pratiquée chez notre malade, mais à un stade d'apparente guérison, après plusieurs années de traitement antibiotique, ce qui pourrait amener quelques restrictions dans l'interprétation des résultats.

Technique et résultats.

Cette étude a été faite par la technique des rosettes qui permet d'évaluer de façon simple et rapide le pourcentage des lymphocytes T et B dans le sang circulant. D'une manière générale, une rosette est constituée par l'interaction d'un lymphocyte avec des globules rouges. Ce phénomène permet de marquer les différentes populations de lymphocytes en utilisant des marqueurs érythrocytaires différents. Les deux marqueurs employés dans notre cas ont été les suivants :

- Les globules rouges de mouton, qui sont capables de se lier spécifiquement et donc de former des rosettes avec les lymphocytes T, dérivés du thymus et responsables de l'immunité à médiation cellulaire.
- Les globules rouges de mouton sensibilisés en deux temps par incubation successive en présence d'anticorps anti-globule rouge de mouton puis de complément. Les fractions du complément se fixent sur les anticorps recouvrant les hématies de mouton. Ces globules rouges sensibilisés sont appelés EAC (erythrocytes, anticorps, complément), et se fixent sur les cellules portant un récepteur de membrane pour le complément.
  Les lymphocytes B provenant de la moëlle osseuse, capables de synthétiser les anticorps, portent un tel récepteur et forment des rosettes avec ce marqueur. Les monocytes portent également ce récepteur pour le complément, cependant la technique d'isolement des lymphocytes à partir du sang (Gradient de FICOLL-TRIOSIL) permet d'éliminer la plupart des monocytes. Ainsi les cellules formant les rosettes EAC sont essentiellement des cellules B.

Les résultats de ces examens ont montré :

	%	Valeur absolue
Rosettes T		
Témoin	65 %	2.400
Malade	72 %	1.527
Rosettes B		
Témoin	22 %	800
Malade	18 %	382

Commentaires.

Ces résultats sont normaux, ils permettent de préciser les points suivants :

- Il n'existe pas de déficit important des lignées lymphocytaires, mais il s'agit d'un résultat global indiquant que les lymphocytes B et T sont normaux en nombre sans pouvoir préjuger de l'intégrité de leurs fonctions.
- L'étude des fonctions lymphocytaires n'a pas dans notre cas été entreprise, cependant le taux des gamma-globulines (8,5g/l) permet de dire que la fonction B n'est pas grossièrement altérée.
- La fonction T est étudiée chez l'homme par l'incorporation de Thymidine en présence de PHA (phytohémagglutinine). Ce test n'a pas été réalisé chez notre malade.

En conclusion, il n'existe pas dans notre cas de déficit immunitaire global, cependant celà n'exclut pas une responsabilité du système immunitaire envers les signes observés. Il s'agirait alors d'un trouble qualitatif et non quantitatif de l'immunité que les explorations actuellement disponibles en immunologie clinique ne permettent pas de préciser.

CONCLUSIONS

A propos d'une observation de Maladie de WHIPPLE, nous avons essayé, à partir de la littérature, de faire une synthèse des connaissances sur cette affection.

Il s'agit d'une maladie rare, mais dont le nombre de cas diagnostiqués tend à croitre, grâce à de meilleures techniques d'investigations mais peut-être aussi à des facteurs pathogéniques épidémiques inconnus.

Elle se caractérise par la succession, à de nombreuses années d'intervalle, de polyarthralgies et d'une diarrhée dont la gravité peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces deux symptômes majeurs peuvent s'accompagner de beaucoup d'autres signes, témoignant de l'extension générale de la maladie, tels les épanchements pleuro-péricardiques, les adénopathies, les signes cutanés et neurologiques.

Nous avons insisté sur les critères histologiques de la maladie, car ils sont nécessaires et suffisants pour affirmer le diagnostic et ils permettent de suivre son évolution.

La Maladie de WHIPPLE parait provenir d'un certain couplage entre des dysfonctions immunitaires et une invasion bactérienne, mais son mécanisme originel reste encore flou.

L'intérêt principal de cette observation réside dans l'extrême richesse de ses symptômes, recouvrant tous ceux actuellement décrits, et dans l'étude plus détaillée de deux orientations pathogéniques : trouble de la phagocytose et déficit immunitaire.

Les deux examens qui ont été pratiqués dans cette optique se sont révélés normaux, mais le malade était déjà traité depuis de longs mois. Il serait sûrement intéressant de reprendre leur étude chez des sujets atteints de M.W., mais avant toute thérapeutique.

VU, le Président de Thèse
Signé : Pierre GODEAU

VU, le Doyen de la Faculté
Signé : F. DELBARRE

VU et permis d'imprimer
Le Président de l'Université,

Signé : J. FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS R.W., WOLFSOHN A. et SPIRO H.M.
Some morphologic characteristics of Whipple's disease.
Amer.J.Path. 1963. 42. 415.

2 - ALLCHIN W.H., HEBB R.G.
Lymphangiectasis intestini.
Trans.Path.Soc.Lond. 1895. 46. 221.

3 - ANTON A.T.
Agammaglobulinemia complicating Whipple's disease. Case report.
OHIO Med.J. 1961. 57. 650.

4 - AUST C.H., SMITH E.B.
Whipple's disease in 3 month-old infant with involvement of the bone marrow.
Amer.J.Clin.Path. 1962. 37. 66.

5 - BECKER F.F., HEARST W.N., TESLER M.A. and DUMONT A.E.
Intestinal lipodystrophy (W'D). Demonstration of anatomic alteration before onset of symptoms'.
J.A.M.A. 1965. 194. 559.

6 - BERENS S.C., COHEN R.A., SCHWABE A.D.
Diagnostic problems of partially treated Whipple's disease. Report of a case of isolated deficiency of IgM.
Calif.Med.1969.110. 477.

7 - BERGERON A., ROUME J., FONTANON H.
A propos d'un cas de Maladie de Whipple.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1962. 51. 1241.

8 - BERGOZ R.
Trehalose malabsorption causing intolerance to mushrooms.
Gastroenterology 1971. 60. 909.

9 - BERNIER J.J., TUTIN M., MARTIN E., ORMAN R., LAMBLING A.
Etude métabolique d'un cas de Maladie de Whipple.
Bull.Mem.Soc.Med.Hop. PARIS 1960. 76. 425.

10 - BLACK-SHAFFER B.
Tinctorial demonstration of glycoprotein in Whipple's disease. Case report.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1949. 72. 225.

11 - BLUMGART H.L.
Three fatal cases of malabsorption of fat.
Arch.Int.Med. 1923. 32. 113.

12 - BOBRUFF J., DIBIANCO J., LOEBEL A., GROISSER V.W.
Whipple's disease. Report of a case in a negro man followed by serial biopsies of the small intestine.
Gastroenterology 1963. 45. 108.

13 - BOLT R.J., POLLARD H.M., STANDAERT L.
Transoral small-bowel biopsy as an aid in the diagnosis of malabsorption states.
New Engl.J.Med. 1958. 259. 32.

14 - BONNEVILLE B., VASSALI P., CORMIER J.M., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.
Maladie de Whipple et embolies artérielles multiples.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1962. 51. 731.

15 - BORER F.
Contribution à l'étude expérimentale de la Maladie de Whipple par administration quotidienne d'huile de paraffine à des lapins.
Rev.Franc.Etudes Clin.Biol. 1960. 5. 47.

16 - BRICE R.S.Jr., OWEN E.E., TYOR M.P.
Aminoacid uptake and fatty acid esterification by intestinal mucosa from patients with Wipple's disease and non-tropical sprue.
Gastroenterology. 1965. 48. 584.

17 - BRODOFF M., HOFFMAN W.A., DE LUCA V.A.Jr., SPIRO H.M.
Intestinal lipodystrophy(Whipple's disease). Diagnosis by small intestine biopsy tube.
J.Amer.Med.Ass. 1959. 171. 154.

18 - BRUNI R., MASSINO L.
Descrizione une rarissimo caso di mallatria de Whipple nell eta pediatria.
Minerva Pediat. 1959. 11. 935.

19 - CARAVATI C.M., LITCH M., WEISIGER B.B., RAGLAND S., BERLINER H.
Diagnosis of Whipple's disease by rectal biopsy,with a report of three additional cases.
Ann.Intern.Med. 1963. 58. 168.

20 - CAROLI J., LE QUINTREC Y., REBOUL R.
Le traitement des stéatorrhées éventuellement compliquées de stéatose massive du foie par les antibiotiques.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1957. 46. 613

21 - CAROLI J., STRALIN H., JULIEN C.
Considérations thérapeutiques et pathogéniques sur la Maladie de Whipple. Maladie de Whipple, maladie microbienne ? L'apport de la microscopie électronique.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1963. 52. 55.

22 - CAROLI J., JULIEN C., ETEVE J., PREVOT A.R., SEBALD M.
Trois cas de maladie de Whipple .Remarques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques. Etude au microscope électronique de la muqueuse jéjunale. Démonstration de l'origine bactérienne de l'affection.
Isolement et identification du germe en cause.
Sem.Hop.Paris. 1963. 39. 1457.

23 - CAROLI J., PREVOT A.R., JULIEN C., GUERITAT L., STRALIN H.
L'étiologie bactérienne de la maladie de Whipple. III.A propos d'une nouvelle observation. Isolement de corynebacterium.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1963. 52. 177.

24 - CAROLI J., JULIEN C., BONNEVILLE B.
La maladie de Whipple. Revue générale et acquisitions récentes.
Rev.Franc.Etudes Clin. et Biol. 1965. 10.362.

25 - CASTLEMAN B., Mc NEELY B.V.
Case records of the Massachusetts general hospital (case 35-1971)
New Engl.J.Med. 1971. 85. 567.

26 - CAUGHEY D.E., BYWATERS E.G.L.
The arthritis of Whipple's syndrome.
Ann.Rheum.Dis. 1963. 22. 327.

27 - CERF M., HUREZ D., MARCHE L., DEBRAY Ch.
Etude des plasmocytes de l'intestin grêle au cours de la maladie de Whipple.
Presse Med. 1970. 78. 2127.

28 - CHARACHE P., BAYLESS J.M., SHELLEY W.M., HENDRIX T.R.
Atypical bacteria in Whipple's disease.
Trans.Ass.Amer.Phycas. 1966. 79. 399.

29 - CHEARS W.C.Jr, HARGROVE M.D.Jr, VERNER J.V.Jr, SMITH A.G., RUFFIN J.M.
Whipple's disease a review of twelve patients from one service.
Amer.J.Med. 1961. 30. 226.

30 - CHEARS W.C.Jr, SMITH A.G., RUFFIN J.M.
Diagnosis of Whipple disease by peripherical lymph node biopsy. Report of case.
Amer.J.Med. 1959. 27. 351.

31 - CHEARS W.C.Jr, ASWORTH C.T.
Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion.
Gastroenterology 1961. 41. 129.

32 - COHEN A.S., SCHIMMEL E.M., HOLT P.R., ISSELBACHER K.J.
Ultra-structural abnormalities in Whipple's disease.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1960. 105. 411.

33 - COHEN A.S.
An electron microscopic study of the structure of the small intestine in Whipple's disease.
J.Ultrastruct.Research. 1964. 10. 124.

34 - DAVIS T.D.Jr, MAC BEE J.W., BORLAND J.L.Jr, KURTZ S.M., RUFFIN J.M.
The effects of antibiotic and steroïd in Whipple's disease.
Gastroenterology 1963. 44. 112.

35 - DEBRAY CH., ANDRE J., TARTE I.
La lipodystrophie intestinale (syndrôme de Whipple).
Paris Med. 1951. 41 N° 18-19. 262

36 - DEBRAY CH., LEYMARIOS J., MATUCHANSKY CL., MARCHE C.I., HUREZ D., CERF M.
Aspects immunologiques dans la Maladie de Whipple.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1969. 58. 584.

37 - DELCAMBRE B., LUEZ J., LEONARDELLI J., PARIS J.C., MAITRESSE M., ROBERT d'ESHOUGUES J.
Les manifestations articulaires de la Maladie de Whipple. A propos d'un cas avec étude histologique de la synoviale.
Sem.Hop.Paris 1974. 56. N° 13. 847.

38 - DELLINGER E.H., TERR I., ZOLD L.
Unusual onset of Whipple's disease.
Amer.J.Gastroent. 1962. 37. 546.

39 - DELORD P., GASTARD J.
Maladie de Whipple sans stéatorrhée.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1961. 50. 525.

40 - DICK P.
Trois cas de Maladie de Whipple.
Gastroenterologia. 1957. 88. 172.

41 - DICKINSON C.J., HARTOG M., SHINER M.
A report of two cases of Whipple's disease diagnosed by peronal small intestinal biopsy.
GUT. 1960. 1. 183.

42 - DOBBINS W.O. III, RUFFIN J.M.
Whipple's disease : additional electron microscopic observations.
Am.J.Path. 1967. 51. 225.

43 - DUBARRY J.J., LEGER H., AUCHE Y., BERNARD J.P., FAIVRE J., LAVLAL P.
Un cas de Maladie de Whipple suivi depuis onze mois.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1967. 56. 177

44 - DYBKAER J.
Bacteria in Whipple's disease : studies in two patients of antibodies in serum and cutaneous hypersensitivity against some bacterial antigens.
Acta.Path.Microb.Scand. 1965. 64. 373.

45 - DYBKAER R.
The diagnosis, pathogenesis and treatment of Whipple's disease illustrated by two cases.
Dan.Med.Bull. 1965. 12. 138.

46 - ENGLAND M.T., FRENCH J.M., RAWSON A.B.
Antibiotic control of diarrhea in Whipple's disease. A six years follow up of a patient diagnosed by jejunal biopsy.
Gastroenterology 1960. 39. 219.

47 - ENZINGER F.M., HELWIG E.B.
Whipple's disease. A review of the literature and report of fifteen patients.
Virchows Ardr.Ath.Anat. 1963. 336. 238.

48 - EYLER W.R., DOUB H.P.
Extra intestinal roentgen manifestation of intestinal lipodystrophy.
The J.A.M.A. 1956. vol 160. N° 7.

49 - FARNAN P.
(Whipple's disease) The systemic lesions of Whipple's disease.
J.Clin.Path. 1958. II. 38.

50 - FISHER E.R.
Whipple's disease : pathogenic considerations. Electron microscopic and histochemical observations.
J.Amer.Med.Ass. 1962. 181. 396.

51 - FLEMING W.H., YARDLEY J.M., HENDRIX T.R.
Diagnosis of Whipple's disease by rectal biopsy.
New.Engl.J.Med. 1962. 267. 33.

52 - FOROUHAR B.
La reticulo-endothéliose de la Maladie de Whipple. Etude des ganglions et du tissus adipeux.
Ann.Anat.Path. 1957. 2. 402.

53 - FRENCH J.M.
Le traitement des stéathorrhées : A. par les antibiotiques, in Physio-pathologie de l'intestin grêle.
1 vol. 149. Masson et Lis Ed. PARIS 1961.

53 bis - GANTER P., MARCHE Cl., DELESQUE M., LAUMONIER R., METAYER J., CERF M.
Etude histoenzymologique de la muqueuse intestinale dans cinq cas de Maladie de Whipple. Evolution sous traitement antibiotique.
Ann.Anat.Path. 1974. tome 19.N° 1. 97.

54 - GEFFROY Y., LAUMONIER R., TAYOT J., COLONNE A.
Maladie de Whipple (première observation française).
Arch.Mal.Appar.Dig. 1960. 49. 353.

55 - GHOZLAN R., RAMPON S., RYCKEWAERT A.
Maladie de Whipple révélée par des arthrites.
Nouv.Presse.Med. 1974. 3. 1935.

56 - GOLD R.H., MARGOLIN Fr.
Lymphographic manifestations of Whipple's disease simulating malignant neoplasm. Report of a case.
Radiology 1971. 98. 117.

57 - GROLL. A., VALBERG L.S., SIMON J.B., EIDINGER D., WILSON B., FORSDYKE D.R.
Immunological defect in Whipple's disease.
Gastroenterology 1972. 63. 943.

58 - GROODT-LASSEEL M. de MARTIN J.J.
Etude ultrastructurale des lésions du système nerveux central dans la Maladie de Whipple.
Path.Biol. 1969. 17. 121.

59 - GROSS J.B., WOLLAEGER E.E., SAUER W.G., HUIZENGA K.A., DAHLIN D.C., POWER M.H.
Whipple's disease. Report of four cases including two in brothers, with observations on pathologic, physiologic, diagnosis and treatment.
Gastroenterology 1959. 36. 65.

60 - HARGROVE M.D.Jr, VERNER J.V., SMITH A.G., HORSWELL R.R., RUFFIN J.M.
Maladie de Whipple sans diarrhée. Diagnostic par biopsie intestinale.
J.A.M.A. 1960. 173. 11.

61 - HARGROVE M.D.jr, VERNER J.V., SMITH A.G., HORSWELL R.R., RUFFIN J.M.
Whipple's disease. Report of two cases with intestinal biopsy before and after treatment.
Gastroenterology 1960. 39. 619.

62 - HAUBRICH W.S., WATSON J.H.L., SIERACKI J.C.
Unique morphologic features of Whipple's disease. A study by light and electron microscopy.
Gastroenterology 1960. 39. 454.

63 - HELLWIG C.A., WIENER R.G., WILKINSON P.N.
Histochemistry of Whipple's disease.
Arch.Path. 1961. 72. 274.

64 - HENDRIX S.P., BLACK-SCHAFFER B., WILTHERS R.W., HANDLEK P.
Whipple's intestinal lipodystrophy. Report of four cases and discussion of possible patogenic factors.
Arch. Intern.Med. 1950. 85. 91.

65 - HERREMAN G., AUPERIN A., DUPONT M. SAXCE H. de
Une diarrhée de long cours.
C.M. 1973. 95. 10. 1765.

66 - HEUILLY F., GAUCHER P., PENIN F., BAS H., FAYS J., GRIGNON, RAUBER G.
Maladie de Whipple associée à un mésentère commun. Etude en microscopie optique et électronique.
Arch.Mal.App.Dig. 1968. 57. 699.

67 - HOLLENBERG M.
Whipple's disease. A case report, with enzyme histochemical and electron microscopic findings.
Amer.J.Med. 1962. 32. 448.

68 - HOLT P.R., ISSELBACHER K.J., JONES C.M.
The reversibility of Whipple's disease. Report a case with comments on the influence of corticostéroïd therapy.
New.Engl.J.Med. 1961. 264. 1335.

69 - HUNTER R.C. WARD J.R.
Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) treated whith A.C.T.H. and corticosteroïds.
Amer.J.Dig.Dis. 1957. 2. 388

70 - ISENBERG J.I., GILBERT S.B., PITCHER J.L.
Ascites with peritoneal involvement in Whipple disease. Report of a case.
Gastroenterology 1971. 60. 305.

71 - JONES C.M., BENSON J.A., ROQUE A.L.
Whipple's disease. Report of a case with special reference to histochemical studies of biopsy material and therapeutic results corticosteroïd therapy.
New.Engl.J.Med. 1953. 248. 665.

72 - JULIEN C., CAROLI J., ESTEVE J.
Considérations thérapeutiques et pathogéniques sur la maladie de Whipple.
I - La guérison de la maladie de Whipple par les antibiotiques ? A propos d'un cas personnel traité par l'auréomycine.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1963. 52. 31.

73 - JULIEN C., PLESSIER J., ESTEVE J., CAROLI J.
Résultats thérapeutiques éloignés dans la maladie de Whipple : A propos de 4 observations personnelles.
Rev.Med.Chir.Mal.Foie 1968. 43. 145.

74 - KAPLAN G.
Complications rhumatismales des colo-entéropathies.
Rev.Med. 1967. 8. 783.

75 - KELLY J.J., WEISIGER B.D.
The arthritis of Whipple's disease.
Arthr.And Rheum. 1963. 6. 615.

76 - KENT T.H., LAYTON J.M., CLIFTON J.A., SCHEDL H.P.
Whipple's disease : Light and electron microscopic studies combined with clinical studies suggesting and infective nature.
Lab.Invest. 1963. 12. 1163.

77 - KNOX D.L. and Al.
Whipple's disease presenting with ocular inflammation and minimal intestinal syndrom.
JOHN HOPKIN'S M.J. 1968. 123. 175.

78 - KOJECKY Z., MALINSKY J., KODOUSEK R., MARSALEK E.
Frequence of occurence of microbes in the intestinal mucosa and in the lymph nodes during a long term observation of a patient suffering from Whipple's disease.
Gastroenterologia 1964. 101. 163.

79 - KOK N., DYBKAER R., ROSTGAARD J.
Bacteria in Whipple's disease.
I - Results of cultivation from repeated jejunal biopsies prior to, during, and after effective antibiotic treatment.
Acta.Path.Mecrobiol.Scand. 1964. 60. 431.

80 - KOUDOURIS S.D., STERN T.N., UTTERBAK R.A.
Involvement of central nervous system in Whipple's disease.
Neurology 1963. 13. 397.

81 - KRAUNZ R.F.
Whipple's disease with cardiac renal adnormalities.
Arch. Int.Med. 1969. 123. 701.

82 - KURTZ S.M., DAVIS T.D., RUFFIN J.M.
Light and electron microscopic studies of Whipple's disease.
Lab.Invest. 1962. 11. 653

83 - LAMPERT P., TOM M.I., CUMINGS J.N.
Encephalopathy in Whipple's disease. A histochemical study.
Neurology 1962. 12. 65.

84 - LASTER L., WALDMANN T.A., FENSTER F., SINGLETON J.W.
Reversible enteric protein loss in Whipple's disease.
Gastroenterology 1962. 42. 762.

85 - LAUMONIER R. et Al
Biopsy of the small intestine and malabsoprtion.
Presse Med. 1970. 1087. 78.

86 - LAUMONIER R., MARCHE Cl., METAYER J.
Anatomie pathologique de la maladie de Whipple.
Ann.Gastro-enter. et d'Hepat. 1972. 8. 267.

87 - LUNDBERG G.D., LINDER W.R.
Whipple's disease with associated splenomegaly and pancytopenia.
Arch.Intern.Med. 1963. 112. 207.

88 - MADDOKS I., RALSTON M., WEIDEN S.
Whipple's disease : remission following nitrogen mustard.
Gastroenterology 1960. 39. 497.

89 - MAIZEL H., RUFFIN J.M., DOBBINS W.O. III.
Whipple's disease : a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950.
Medicine 1970. 49. 175.

90 - MARCHE Cl., DEBRAY Ch., BOCQUET L.
La Maladie de Whipple. A propos d'une autopsie.
Sem.Hôp.PARIS 1974. 50. 903.

90 bis - MARCHE Cl., METAYER J., LAUMONIER R.,
La Maladie de Whipple. Evolution des lésions ultra-structurales de la muqueuse intestinale au cours de l'antibiothérapie. A propos de huit observations.
Ann.Anat.Path. 1973. tome 18. n° 3. 309.

91 - MARTEL W., BATSAKIS J.G., BOLT R.J.
Edema of the colon in the Wipple's disease.
Gastroenterology 1963. 45. 421.

92 - MARTIN F.F., VILSECK J.R., DOBBINS W.O., TYOR M.P.
Immunologic defect in treated Whipple's disease.
Gastroenterology 1971. 60. 694.

93 - MAXWELL J.D., FERGUSON A., Mc KAY A.M., IMRIE R.C., WATSON W.C.
Lymphocytes in Whipple's disease.
Lancet 1968. I. 887.

94 - MONGES H., REVIL H., DELMONT J., CHAMLIAN A., LAFON J., THOMAS J., BENKOEL ADECHY L.
Maladie de Whipple chez un sujet atteint de strongyloïdose (anguillulose). Etude ultrastructurale et histoenzymologique de la muqueuse jéjunale.
Arch.Mal.Appar.Dig. 1970. 59. 525.

95 - MORGAN A.D.
The first recorded case of Whipple's disease.
GUT 1961. 2. 370.

96 - MYHRE E., SKREDE S., GJONE E.
Dermatitis herpetiformis enteropathy and Whipple's disease.
Acta.Med.Scand. 1970. 188. 301.

97 - PASTOR B.M., GEERKEN R.G.
Whipple's disease presenting as pleuro-pericarditis.
Amer.J.Med. 1973. 55. 827.

98 - PAULLEY J.W.
A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophia).
Gastroenterology 1952. 22. 128.

99 - PAULLEY J.W.
Jejunal mucosa in idiopathic steatorrhea.
Lancet 1959. 2. 646.

100 - PEREZ V., SCHAPIRA A., DE PELLEGRINO A.I., RYBAK B.J., LARRECHEA I.
Light and electron microscope findings on jejunal biopsy in Whipple's disease. Studies before and after antibiotic therapy.
Amer.J.Dig.Dis. 1963. 8. 718.

101 - PETERSON J.C., KAMPMEIER R.M.
Whipple's disease, intestinal lipodystrophy : its relationship to the rheumatic state.
Amer.J.Med.Scand. 1951. 221. 543.

102 - PLUMMER K., RUSSI S., HARRIS W.H.Jr., CARAVATI C.M.
Lipophagic intestinal granulomatosis (Whipple's disease). Clinical and pathological story of 34 cases, with special reference to clinical diagnosis and pathogenesis.
Arc.Intern.Med. 1950. 86. 280.

103 - PLUMMER K., WEISIGER B.B., CARAVATI C.M.
Successfull corticotrophin (A.C.T.H.) therapy of Whipple's disease refractory to cortisone.
Arch.Intern.Med. 1953. 91. 784.

103 bis - POLONOVSKI C., COLIN J.
Explorations biologiques en Pédiatrie. Expansion Scientifique Française Ed.
PARIS 1963. Deuxième Edition.

104 - PREVOT A.R.
Les corynébactérioses anaérobies.
Erg. Mikimm.Exp.Ther. 1960. 33. I.

105 - PREVOT A.R., MOREL C.
Nouveau cas de Maladie de Whipple à Corynebacterium anaerobium guéri par antibiothérapie.
Bull.Acad.Med. (PARIS) 1964. 148. 540.

106 - RADDING J., FIESE M.J.
Whipple's disease (intestinal lipodystrophy) : review of the literature and report of a case successfully treated with adenocorticotrophin (ACTH) and cortisone.
Ann.Intern.Med. 1954. 41. 1066.

107 - RENAULT M., TROUPEL S., BERGER J.A., MEYNIEL G.
Epreuve couplée à la trioléine I I3I et à l'acide oléïque Br 82.
I. Intérêt de la méthode. Technique. Interprétation des résultats.
II. Résultats dans les pancréatites et les affections de l'intestin grêle.
Bull.Mem.Soc.Med.Hop.PARIS 1961. 77. 244.

108 - RICE R.P., ROUFAIL W.M., REEVES M.D.
The roentgen diagnosis of Whipple's disease (Intestinal lipodystrophy).
Radiology 1967. 88. 295.

109 - ROBERTS D.M., THEMANN H., KUNST F.J., PRESTON F.E., DONALDSON J.R.
An electron-microscope study of bacteria in two cases of Whipple's disease.
J.Path. 1970. 100. 249.

110 - ROSTGAARD J.
Bacteria in Whipple's disease.
II. Combined electron and light microscopy.
Acta.Path.Microbiol.Scand. 1964. 60. 450.

111 - ROYER M., CROXATTO L.B., BALCAZAR-MORRISON A.J.
Biopsa duodenal por aspiracion bajo control radioscopico.
Prensa Med.Argent. 1955. 42. 2512.

112 - RUFFIN J.M., ROUFAIL W.H.
Whipple's disease : evolution of current concepts.
Am.J.Dig.Dis. 1966. II. 580.

113 - RUFFIN J.M., STANLEY M., KURTZ M.D., ROUFAIL M.D.
The immediate and prolonged effects of antibiotic therapy. Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease).
J.A.M.A. 1966. 195. 476.

114 - RUSSO F.R.
Whipple's disease. Review of the literature and report of two cases.
Arch.Intern.Med. 1952. 89. 600.

115 - RUTISHAUSER E., BORER F.
Cellules histiocytaires PAS positives dans la maladie de Whipple.
Schweiz.Med.Wscht. 1959. 15. 397.

116 - RUTISHAUSER E., BORER F.
Aspects morphologiques dans la pathologie de l'intestin grêle.
II. La maladie de Whipple.
Bibl.Gastroent. (BALE) 1960. 2. 80.

117 - RUTISHAUSER E., DE WECK A.
Réticuloendothéliose cutanée dans la Maladie de Whipple.
Dermatologica 1957. 115. 356.

118 - SARLES H., PELOUX Y., TASSO F., LEBREUIL G., TAMALET J., FOURNIER P.
Sur un cas de maladie de Whipple. Etude ultrastructurale avec caractérisation cytochimique des polysaccharides.
Path.Biol. 1970. 18. 129.

119 - SAXCE H de.
Maladie de Whipple.
G.M. de FRANCE 1972. 35. 6365.

120 - SCHAFFNER F., SCHERBEL A.L.
Whipple's disease. Glycoproteins, lipoproteins and other biochemical studies before and after successfull cortisone therapy.
Gastroenterology 1955. 29. 109.

121 - SCHATZKI S.C.
Whipple's disease. Roentgenologic findings including of and eight years remission.
Radiology 1960. 75. 908.

122 - SCOTTO J., STRALIN H., BOGNEL C., MATUCHANSKY C.
A propos d'un cas de maladie de Whipple. Etude ultrastructurale avec caractérisation cytochimique des polysaccharides.
Path. et Biol. 1969. 17. 571.

123 - SHINER M.
Duodenal biopsy.
Lancet 1956. 1. 17.

124 - SHULL H.J.
One case of Whipple's disease. In : discussion of HAUBRICH W.S. et coll.
Gastroenterology 1960. 39. 454.

125 - SIERACKI J.C.
Whipple's disease. Observations on systemic involvement.
I. Cytologic observations.
Arch.Path. 1959. 66. 464.

126 - SIERACKI J.C., FINE G.
Whipple's disease. Observations on systemic involvement.
II. Gross and histologic observations.
Arch.Path. 1959. 67. 61.

127 - SPAIN D.M., KLIOT D.A.
PAS and Sudan positive pulmonary emboli in Whipple's disease.
Case report.
Gastroenterology 1962. 43. 202.

128 - STOUPEL N., MONSEU G., PARDOE A., HEIMANN R., MARTIN J.J.
Encephalitis with myoclonus in Whipple's disease.
J.Neurol.Psychiat. 1969. 32. 338.

129 - STRADA G.P. et Al
A case of Whipple's disease. Histopathological aspects of the jejunal mucosa.
Arch. De VECCHI Anat.Pat. 1968. 51. 633.

130 - STROBER W., WOCHNER R.D., CARBONE P.P., WALDMANN T.A.
Intestinal lymphangiectasia : a protein-losing enteropathy with hypogammaglobulinemia lymphocytopenia and impaired homograft rejection.
J.Clin.Invest. 1967. 46. 1643.

131 - SUGARMAN M.M., BIGMAN O., JARKOWSKI T.L.
Whipple's disease. Report of a case in a negro woman diagnosed by transoral jejunal biopsy.
J.Amer.Med.Ass. 1960. 174. 2192.

132 - SULLIVAN B.M.Jr, SPRINE M., BATSAKI J.G.
Peroral small bowell mucosal biopsy.
J.Amer.Med.Ass. 1960. 174. 2200.

132 bis - TESLER M.A., WITTE M.H., BECKER F.F., DUMONT A.E.
Whipple's disease; identification of circulating Whipple's cells in thoracic duct lymphs.
Gastroenterology 1965. 48. 100.

133 - TRIER J.S., PHELPS P.C., EIDELMAN S., RUBIN C.E.
Whipple's disease : light and electron microscope correlation of jejunal mucosal histology with antibiotic treatment and clinical states.
Gastroenterology 1965. 48. 684.

134 - TRIER J.S., PHELPS P.C., RUBIN C.E.
Electron microscopy of mucosa of small intestine.
J.Amer.Med.Ass. 1963. 183. 768.

135 - UPTON A.C.
Histochemical investigations of mesenchymal lesions in Whipple's disease.
Amer.J.Clin.Path. 1952. 22. 755.

136 - VILDE F., NEZELOF C.
Etude de la réduction du Nitrobleu de tétrazolium après phagocytose de particules de latex par les leucocytes humains 'in vitro". A propos de deux cents examens.
Path.Biol. 1973. 21. 629.

137 - WAITZ R., OBERLING F., MAYER J.
Un cas de maladie de Whipple.
Nouv.Rev.Franç.Hematol. 1963. 3. 496.

138 - WATSON W.C.
Lymphocytes in Whipple's disease.
Proc. Ray.Soc.Med. 1969. 62. 986.

139 - WATSON J.H.L., HAUBRICH W.S.
Bacilli bodies in the lumen and epithelium of the jejunum in Whipple's disease.
Lab. Invest. 1969. 21. 347.

140 - WEINER R.G., GRADINGER B.L., RATE R.G.
Treatment of Whipple's disease with steroïds.
Amer.J.Gastroent. 1961. 35. 23

141 - WHIPPLE G.H.
A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues.
Bull. JOHNS HOPKINS Hosp. 1907. 18. 382.

142 - WIDGREN S., BERGOZ R., DESPONT J.P.
Maladie de Whipple : difficultés du diagnostic par biopsie ganglionnaire.
Schweiz.Med.Wschr. 1972. 102. 792.

143 - YARDLEY J.H., FLEMING W.H.
Whipple's disease : a note regarding PAS positive granules in the original case.
Bull. JOHNS HOPKINS Hosp. 1961. 109. 76.

144 - YARDLEY J.H., HENDRIX T.R.
Combined electron and light microscopy in Whipple's disease. Demonstration of "bacillary bodies" in the intestine.
Bull. JOHNS HOPKINS Hosp. 1961. 109. 80.

TABLE DES MATIERES

Introduction ..... Page 1

Historique 2

Observation 4

Clinique 12

Biologie 23

Bactériologie 28

Anatomie-Phatologique 31

Etio-Pathogénie 40

Thérapeutique 45

Etude de la réduction du Nitrobleu de Tétrazolium in vitro 49

Numération des Lymphocytes "T" et "B" dans un cas de Maladie de Whipple 54

Conclusions 57

Bibliographie I